

Zum Krankheitsbild
der Arteriohepatischen Dysplasie

Diss. Erlangen 1983

von
Ulrike Scharm
aus
Holzkirchen



Aus der Kinderklinik mit Poliklinik

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. K. Stehr

Zum Krankheitsbild der Arteriohepatischen Dysplasie

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Ulrike Scharm

aus

Holzkirchen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof.Dr. V.Becker

Referent: PD Dr. K.-P.Grosse

Korreferent: Prof.Dr. K.Stehr

Tag der mündlichen Prüfung: 09.05.1983

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung.....	1
Methodik.....	2
1. Patienten.....	2
2. Retrospektive Suche nach weiteren Fällen (Krankenblattarchiv).....	3
Ergebnisse.....	4
1. Kasuistiken.....	4
1.1. Patient C.F. (männlich, geboren 12.1.1974).....	4
1.2. Patient J.Gl. (männlich, geboren 2.12.1968).....	15
1.3. Patient D.Gr. (weiblich, geboren 15.4.1972).....	24
1.4. Patient R.Z. (weiblich, geboren 5.9.1961).....	34
2. Retrospektive Suche nach weiteren Patienten (Krankenblattarchiv).....	42
2.1. Patienten mit peripheren Pulmonalstenosen.....	42
2.2. Patienten mit Gallengangshypoplasie bzw. -atresie	44
2.3. Kasuistik B.T. (männlich, geboren 1.4.1976).....	47
3. Zusammenstellung der wesentlichen Befunde bei den 5 Patienten mit Arteriohepatischer Dysplasie.....	58
Diskussion.....	68
1. Vergleich der Befunde bei unseren Patienten mit den Literaturdaten.....	68
2. Differentialdiagnose.....	76

3. Ätiologie.....	77
4. Pathogenese.....	78
5. Therapie.....	80
6. Prognose.....	81

Zusammenfassung.....	82
----------------------	----

Abbildungen.....	84
------------------	----

Literaturverzeichnis.....	103
---------------------------	-----

EINLEITUNG

1960 berichtete KROVETZ erstmals über die Kombination von angeborenen Herzfehlern und Gallengangsatresien. Von 137 untersuchten Gallengangsatresien fand er 10 Fälle mit angeborenem Herzfehler. Pulmonalarterienstenosen waren nicht erwähnt. WATSON und MILLER grenzten 1973 aus dem Formenkreis der familiären extra- und intrahepatischen Gallengangshypoplasien diejenigen Fälle als eigenständiges Syndrom ab, bei denen eine angeborene Hypoplasie bzw. Stenose der Pulmonalarterien, eine neonatale cholestatische Lebererkrankung und auffallende Gesichtszüge mit verschiedenen anderen Anomalien vergesellschaftet waren, und nannten es Arteriohepatische Dysplasie (im weiteren abgekürzt als AHD bezeichnet). Von 15 Kindern aus 5 Familien werden vor allem die kardiologischen Befunde ausführlich beschrieben. Eine genaue Darstellung der histologischen Befunde lieferten 1975 ALAGILLE et al. in ihrem Bericht über 15 weitere Fälle, die aus einer Gruppe von 30 Patienten mit intrahepatischer Gallengangshypoplasie und offenen extrahepatischen Gallenwegen diagnostiziert wurden. Seitdem sind eine Anzahl weiterer Beobachtungen bekannt geworden (POKORNY et al. 1976, OLDIGS und MÜLLER-WIEFEL 1976, EXSS und ROTHAUWE 1976, HENRIKSEN et al. 1977, OSSWALD und LÖSER 1977, RIELY et al. 1978 und 1979, DUBNER et al. 1979, HAMMERSEN und FEIST (persönliche Mitteilung)). Nachträglich konnten 2 Fälle von PORTER et al. (1968) und eine Fallbeschreibung von HAMBOURG et al. (1971) dem Krankheitsbild der AHD zugeordnet werden. Eine zusammenfassende Darstellung der bis dahin gefundenen Erkenntnisse über das Krankheitsbild der AHD wurde 1979 von GROSSE gegeben. Familiäres Vorkommen und abortive Verläufe sprechen für einen autosomal dominanten Erbgang mit unterschiedlicher Expressivität und unregelmäßiger Penetranz.



Anlaß zu der vorliegenden Arbeit gaben eigene Beobachtungen an 4 Patienten (2 Jungen, 2 Mädchen) der Universitätskinderklinik Erlangen mit der Symptomentrias: periphere Pulmonalstenosen, intrahepatische Gallengangshypoplasie und charakteristische Gesichtsdysmorphien sowie fakultativen Symptomen. Diagnostik, Bewertung der Befunde, therapeutische Maßnahmen und ätiopathogenetische Probleme werden diskutiert und mit der Literatur verglichen. Um Anhaltspunkte über die Häufigkeit dieser Erkrankung unter den Patienten einer Universitätskinderklinik zu bekommen, wurden retrospektiv im Krankenblattarchiv der Universitätskinderklinik Erlangen die Unterlagen von solchen Patienten überprüft, bei denen die Diagnose periphere Pulmonalstenosen oder Gallengangsatresie bzw. -hypoplasie - wichtige Leitsymptome der AHD - gestellt worden war. Die Kasuistik eines auf diese Weise herausgefundenen weiteren Patienten mit AHD wird ebenfalls dargestellt.

METHODIK

1. Patienten

Die Kasuistiken der fünf in der Universitätskinderklinik Erlangen diagnostizierten Patienten mit AHD werden vorgestellt. Bei vier Kindern (C.F., J.Gl., D.Gr., B.T.) existieren langjährige Beobachtungen vom Kleinkindesalter an, ein Mädchen (R.Z.) wurde im 16. Lebensjahr erfaßt. Klinische, laborchemische und histopathologische Befunde

werden für die betroffenen Organsysteme gesondert betrachtet. Der Schwerpunkt unserer Arbeit liegt auf der detaillierten Verlaufsbeschreibung der Symptome unter Berücksichtigung der Auswirkung therapeutischer Maßnahmen. Zusätzlich wurden - soweit möglich - die Angehörigen der Kinder mituntersucht, um die Familiarität der AHD abzuklären.

2. Retrospektive Suche nach weiteren Fällen (Krankenblattarchiv)

Ausgehend von den Leitsymptomen "Periphere Pulmonalstenosen" und "Intrahepatische Gallengangshypoplasie oder -atresie" wurde das Krankenblattarchiv der Universitätskinderklinik Erlangen auf Patienten mit diesen Diagnosen durchgesehen. Berücksichtigt wurden bezüglich der peripheren Pulmonalstenosen die Patienten, deren Diagnose aufgrund der Herzkatheteruntersuchung gestellt wurde, bezüglich der Gallengangshypoplasie bzw. -atresie die Patienten, deren Diagnose mittels Leberbiopsie bzw. Laparotomie gesichert wurde. Durch dieses Vorgehen konnten Fälle von AHD mit leichteren Verlaufsformen von hepatischer Cholestase ohne erforderliche Laparotomie oder Histologie nicht erfaßt werden. Bei den Patienten, die unter der Diagnose "Periphere Pulmonalstenosen" oder "Gallengangsatresie" erfaßt waren, wurden dann die Angaben im Krankenblatt daraufhin geprüft, ob sich Hinweise auf das Vorliegen des jeweils anderen Leitsymptoms im Sinne der AHD fanden. Erfaßt wurden die Jahrgänge 1969 bis einschließlich 1980 bezüglich der Pulmonalstenosen, die Jahrgänge 1967 bis einschließlich 1980 bezüglich der Gallengangsatresien.

ERGEBNISSE

1. Kasuistiken

1.1. P a t i e n t C. F. (männlich, geboren 12.1.1974)

1.1.1. Anamnestiche Daten

1.1.1.1. Familienanamnese

Mutter (geboren 1951) gesund. Ledig. Außer dem Patienten keine weiteren Kinder. Keine Fehlgeburten, keine Aborte, kein Anhalt für Blutsverwandtschaft.

Untersuchungsbefunde bei der Mutter: keine morphologischen Auffälligkeiten, keine tastbare Lebervergrößerung, Herz auskultatorisch unauffällig. Augenbefunde: Irisdysplasie, Kammerwinkelanomalie, Xanthomatosis retinae.

Über den Vater und dessen Familie keine Angaben erhältlich.

1.1.1.2. Schwangerschaftsanamnese

Unauffällig.

1.1.1.3. Geburtsanamnese

Frühgeburt 4 Wochen vor dem errechneten Termin. Geburtsgewicht 2150g. Der Reifegrad entsprach der 36.SSW.

1.1.1.4. Entwicklungsanamnese

1.1.1.4.1. Längen- und Gewichtsentwicklung

Im Alter von etwa 2 Jahren fiel erstmals ein Kleinwuchs

auf (genauer Meßwert fehlt). Mit 5 Jahren war die Länge mit 97cm deutlich unterhalb der 3.Perzentile, das Gewicht mit 15,2kg lag auf der 3.Perzentile. Die Größen- und Gewichtszunahme in den folgenden beiden Jahren verlief parallel zur Perzentilenkurve (vgl. Abb.1, S.34).

1.1.1.4.2. Zahnentwicklung

Erste Zähne mit 7 Monaten.

1.1.1.4.3. Statomotorische Entwicklung

Laufen mit 24 Monaten.

1.1.1.4.4. Psychisch-geistige Entwicklung

Der aufgeweckte Junge besucht derzeit (im Alter von 7 Jahren) den Kindergarten und kommt nach Angaben der Mutter gut zurecht.

1.1.1.5. Bisherige stationäre Behandlungen

Postnatal wurde das Kind in der Kinderklinik St.Hedwig in Regensburg behandelt. In den folgenden Jahren mehrfache stationäre Aufenthalte dort und in der Universitätskinderklinik Erlangen, wo der Patient auch regelmäßig ambulant betreut wird.

1.1.2. Untersuchungsbefunde im Verlauf

1.1.2.1. Lebersymptomatik

1.1.2.1.1. Klinische Befunde

Leichter Ikterus während der gesamten Beobachtungsdauer seit den ersten Lebenstagen (Bilirubinwerte vgl. Abb.6, S.39).

Mit 2 4/12 Jahren und in der ersten Hälfte des 7. Lebensjahres kam es zu ikterischen Schüben.

Acholische Stühle fielen erstmals mit 3 Monaten auf. In den folgenden 2 Jahren Stühle wechselnd, teilweise gefärbt, teilweise grau. Im Alter von 6 Jahren beobachtete die Mutter erneut entfärbte Stühle.

Zunehmende Lebervergrößerung ab dem 4. Lebensmonat. Mit 2 Jahren fast bis ins Becken reichend. Im weiteren Verlauf wechselnde Befunde. Im 3. und 4. Lebensjahr Leber 2cm unterhalb des rechten Rippenbogens palpabel, im Laufe des 6. und beginnenden 7. Lebensjahres erneut stark ausgeprägte Hepatomegalie, wobei die Leber in der Medioklavikularlinie 3cm unter dem Rippenbogen und lateral bis zum Beckenkamm zu tasten war. Bei den letzten Kontrollen Lebervergrößerung um 2cm bis 3cm unterhalb des rechten Rippenbogens in der Medioklavikularlinie.

Die Milz war im Alter von 2 10/12 Jahren 1cm unter dem linken Rippenbogen zu tasten. Mit 3 5/12 Jahren und seit dem Alter von 6 Jahren bis jetzt unverändert 5cm unterhalb des Rippenbogens vergrößert tastbar. Zwischenzeitlich mit 5 Jahren Normalbefund (sonographisch und laparoskopisch bestätigt).

Seit dem Alter von knapp 2 Jahren stark meteoristisch, vorgewölbtes Abdomen (vgl. Abb. 12, S. 94), kein Aszites. Außerdem Venenzeichnung am Bauch seit diesem Zeitpunkt deutlich vermehrt.

Juckreiz besteht seit dem 1. Lebensjahr. Aufgrund dieses bis zum 4. Lebensjahr sehr stark ausgeprägten Juckreizes multiple Kratzeffekte im Bereich des Gesichtes und des behaarten Kopfes.

1.1.2.1.2. Laborbefunde (vgl. Abb.6, S.89)

In der Neugeborenenzeit war das Gesamtbilirubin bis 11,8 mg% angestiegen. Bis zum Alter von 6 Jahren zwischen 2 und 8 mg% schwankende Werte bei stets überwiegender Erhöhung des direkten Bilirubins bis maximal 6,4 mg%. Anfangs des 7.Lebensjahres erneut für 3 Monate starke Bilirubinerhöhung bis zu 15,3 mg%, davon direkt 6,8 mg%, indirekt 8,5 mg%.

Die Serum-Transaminasen seien in der frühen Säuglingszeit geringfügig erhöht gewesen (Meßwerte liegen nicht vor). In den folgenden Monaten und Jahren mäßiger Aktivitätsanstieg (80-180 U/l), wobei zwischenzeitlich auch Normalwerte gemessen werden konnten. Mit 6 Jahren vorübergehend deutliche Erhöhung der GOT auf 470 U/l und der GPT auf 510 U/l.

Die Gamma-GTP war außer einem Aktivitätsanstieg auf 50 U/l im Alter von 6 Jahren stets unauffällig.

Die Werte der alkalischen Phosphatase wurden bis zum Alter von 3 5/12 Jahren auswärts bestimmt und lagen zwischen 184 und 252 U/l. Ab dem Alter von 5 Jahren wurden in Erlangen zweimalig deutlich erhöhte Werte von 1140 und 1160 U/l gefunden. Ansonsten betrug die alkalische Phosphatase zwischen 462 und 740 U/l.

Cholinesterase im Plasma deutlich vermindert mit 2 4/12 Jahren und im 7.Lebensjahr (Werte um 800 U/l). Bei den übrigen Kontrollen wurden Werte zwischen 1381 und 2500 U/l gemessen.

Der Bromthaleintest, durchgeführt mit 5 Jahren, fiel pathologisch aus.

Von den Blutlipiden waren im Alter von 5 Jahren das Cholesterin (275 mg%) und die Triglyzeride (196 mg%) leicht erhöht, was zusammen mit dem Befund der Lipid-elektrophorese (Beta-Lipoproteide 64,9 rel%, Präbeta-Lipoproteide 17,2 rel%, Alpha-Lipoproteide 18,1 rel%) dem Muster bei einer Hyperlipoproteinämie vom Typ IIb nach FREDERICKSON entsprach. Bei späteren Kontrollen Cholesterinkonzentration im Normbereich, Triglyzeride bei letzter Bestimmung mit 6 8/12 Jahren ebenfalls normal.

Bei der Untersuchung der Gallensäuren im Serum (Prof. Stiehl, Heidelberg) im Alter von 5 Jahren fand sich mit 227 nmol/ml ein stark erhöhter Gesamtgallensäurenspiegel (normal bis 8,9) bei folgendem Verteilungsmuster der einzelnen Gallensäuren: Cholsäure 59,2 %, Deoxycholsäure 3,1 %, Chenodeoxycholsäure 29,5 %, Ursodeoxycholsäure 0,1 %, Lithocholsäure 7,1 %, Lithocholsäuresulfat 0,2 %, Delta-5-Cholensäuresulfat 0,8 %.

Bei den Vitaminbestimmungen im Alter von 6 6/12 Jahren ergaben sich folgende Befunde: Vitamin A einschließlich Carotin mit 227 IE/dl im Normbereich, Carotin mit 47 µg% vermindert, Vitamin D mit 0,8 µg/l und Vitamin E mit 0,2 mg% erniedrigt.

Bei wiederholten Verlaufskontrollen waren die Werte des Gerinnungsstatus (Quicktest, PTT, Thrombinzeit, Fibrinogen, TEG, Blutungszeit) im Normbereich bis auf eine vorübergehende Erniedrigung des Quickwertes auf 55 % im Rahmen einer hämorrhagischen Zystitis im Alter von 6 6/12 Jahren.

In der Eiweißelektrophorese im Alter von 5 Jahren Albumin vermindert (51,5 rel%), Alpha-2 (13,4 rel%)- und Beta (19,5 rel%)-Globulinfraktion erhöht bei einem Gesamteiweiß von 8,3 g%. Letzte Kontrolle mit 6 6/12 Jahren:

Gesamteiweiß 5,5 g%. Albumin 36,7 rel%, Alpha-1-Globulin 6,7 rel%, Alpha-2-Globulin 13,3 rel%, Beta-Globulin 12,6 rel% und Gamma-Globulin 30,7 rel%.

Quantitative Immunglobulinbestimmung im Alter von 5 Jahren unauffällig, mit 6 6/12 Jahren IgA 243 mg% (Normbereich: 51-227), IgM 216 mg% (Normbereich: 44-249) und IgG 1776 mg% (Normbereich: 559-1727).

Serumkupfer mit 392 µg% (Norm. 120-160) im Alter von 6 Jahren stark erhöht; später auf Werte um 200 µg% zurückgegangen. Serumeisenspiegel mehrfach bestimmt ab 2 10/12 Jahren zwischen 20 und 50 µg% (Norm 40-160).

Somatomedin im Serum im Alter von 6 6/12 Jahren mit 0,469 E erniedrigt.

Bei wiederholten Bestimmungen hypochrome Anämie mit Hb um 9 g% und Erythrozyten um 4,5 Mill/cm³.

Weitere Untersuchungsbefunde:

Tiefe Duodenoskopie im Februar 1979: kein Anhalt für Ösophagus- und Fundusvarizen.

1.1.2.1.3. Histologische Befunde

Stanzbiopsie der Leber

(Kinderklinik St.Hedwig Regensburg im Alter von 3 Monaten):

Ausgeprägte Cholestase mit massenhaft grobscholligem Gallenpigment in den Leberepithelien sowie Gallethromben in den Canaliculi. Vielfach sind die Epithelien rosettenartig um weite Canaliculi angeordnet. Reichlich finden sich mehrkernige Riesenzellen vom "geordneten" Typ, sodann auch Einzelzelluntergänge mit granulozytärer Abraumreaktion. In einem der spärlich angeschnittenen Portalfelder sind

Galle-Ductuli zu erkennen sowie ein geringfügiges rund-zelliges Infiltrat.

Beurteilung:

Posthepatozellulärer Ikterus: Ausgeprägte Cholestase, Konfluenzriesenzellen und Einzelzellnekrosen. Hypoplasie der intrahepatischen Gallengänge.

Keilexzision der Leber

(Laparotomie* in der Städtischen Kinderklinik Regensburg im Alter von 5 Monaten):

Die Leberepithelien sind zumeist erheblich geschwollen und zeigen eine kräftige fein- bis grobschollige Einlagerung von Gallepigment. Massenhaft finden sich mehrkernige Riesenzellen, die oft ein erheblich aufgelockertes Zytoplasma aufweisen. Diese Zellen gehen oft durch Kernverlust und Auflösung der Zellmembranen in Nekrosen über, Gallepigment kommt dann extrazellulär und auch in Sternzellen zu liegen. Reichlich finden sich granulozytäre Abräumreaktionen. Die Portalfelder sind teilweise erheblich verbreitert mit kräftiger mesenchymaler Reaktion, Fibroblasten, Histiozyten, Lymphozyten und Plasmazellen. Größere Ductus werden durchweg vermißt, selten finden sich kleine Ductuli, jedoch ohne erkennbares Lumen.

Beurteilung:

Posthepatozellulärer Ikterus: Massive Cholestase mit sog. ungeordneten Konfluenzriesenzellen, sog. "Riesenzellhepatitis". intrahepatische Hypoplasie der Gallengänge.

intraoperativen Cholangiogramm Darstellung regelrechter intrahepatischer Gallengänge.

Stanzbiopsie der Leber

(Laparoskopie durchgeführt in der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen auf Veranlassung der Universitätskinderklinik Erlangen im Alter von 5 Jahren):

Feinwabige Schwellung der Leberepithelien mit mäßig feinscholligem intrazellulärem Gallepigment. Vielfach rosettenartige Anordnung der Leberepithelien unter Ausbildung weiter Canaliculi, die mit großen Gallethromben angefüllt sind. Stellenweise lytische und auch acidophile Einzelzellnekrosen mit mesenchymaler Abraumreaktion. Daneben auch mehrkernige Epithelien bzw. Epithelien mit stark vergrößerten Kernen als Zeichen einer Regeneration. Deutliche Faservermehrung der Portalfelder mit Übergreifen der Fasern auf das angrenzende Leberparenchym. Gangstrukturen sind in den angeschnittenen portalen Dreiecken nicht auffindbar.

Beurteilung:

Posthepatozellulärer Ikterus: Kräftige Cholestase, Einzelzellnekrosen. Intrahepatische Hypoplasie der kleinen Gallengänge.

1.1.2.2. Kardiovaskuläre Symptomatik

Mit 3 5/12 Jahren wurde erstmals ein systolisches Herzgeräusch festgestellt. Auskultationsbefund mit 6 6/12 Jahren: Systolikum Grad 3/6 mit p.m. über dem 3.-4.ICR links parasternal mit Fortleitung über die Thoraxperipherie. Das Geräusch kam phonokardiographisch zur Darstellung als ein von beiden Tönen abgesetztes uncharakteristisch und wechselnd geformtes systolisches Geräusch von niedriger Amplitude. Herztöne von mittlerer Amplitude. Im EKG mit 5 Jahren und bei Kontrolle mit 6 6/12 Jahren keine pathologischen Kammerhypertrophiezeichen. Die Röntgenaufnahme des Thorax mit 5 und 6 6/12 Jahren zeigte ein breit aufgelagertes, nicht vergrößertes Herz.

Beurteilung: Elektrokardiographisch und röntgenologisch kein Hinweis auf einen Herzfehler von größerer hämodynamischer Bedeutung. Der Auskultationsbefund spricht für leichte periphere Pulmonalstenosen.

1.1.2.3. Morphologische Anomalien (vgl. Abb.11 u. 12, S.94)

Auffällige Fazies mit tiefliegenden Augen, vorspringender Nasenwurzel, betonter Stirn und kleinem prominentem Kinn. Die dünnen Extremitäten kontrastieren zu dem aufgetriebenen Abdomen.

1.1.2.4. Anomalien der Haut und Haare

Auffallend dünnes, sprödes Haar. Im Alter von 5 Jahren Haut an Händen und Füßen lichenifiziert, teils aufgekratzt. Keine Xanthome.

1.1.2.5. Augenanomalien

Xanthomatosis retinae, keine Anomalien der Iris und des Kammerwinkels.

1.1.2.6. Nierenanomalien

I.v. Pyelogramm 1979: Gering erweitertes rechtes Nierenhohlssystem und beidseits atonische und gestaute Harnleiter. Im MCU ergab sich jedoch kein Anhalt für das Vorliegen einer infravesikalen Abflußbehinderung, kein Reflux. Das i.v. Pyelogramm 1980 war ohne pathologischen Befund.

1.1.2.7. Äußeres Genitale

Genitale altersgemäß männlich infantil. Rechts Gleithoden, Phimose.

1.1.2.8. Skelettveränderungen

Röntgenuntersuchung der Hand im Januar 1979: Insgesamt grobsträhnige Spongiosastruktur. Unregelmäßige Konturierung und teilweise verwaschene Strukturierung der Epiphysenfugen von Radius und Ulna. Kontrolle im August 1980 im Alter von 6 6/12 Jahren: Ossifikationsverzögerung um 1 1/2 Jahre. Befundbesserung bezüglich der Ossifikationsstörungen im Bereich der Wachstumszonen von Radius und Ulna. Keine Osteoporose. Bei einer Abdomenübersichtsaufnahme fand sich als Nebenbefund eine mediane Bogen-
spalte des ersten Kreuzbeinwirbels.

1.1.2.9. Sonstige Befunde

Während der gesamten Beobachtungszeit rezidivierendes Nasenbluten.

Seit dem Alter von 2 Jahren Neigung zu Obstipation. Mit 6 6/12 Jahren kam es zu einem ständigen Einkoten von kleinen Stuhlportionen im Sinne einer Überlaufenkopresis. Die rectal-digitale Untersuchung zeigte einen normalen Sphinktertonus bei voller Ampulle. Im weiteren Verlauf erheblicher Meteorismus, Zunahme des Bauchumfanges bis 80 cm, massive Verschlechterung des Allgemeinzustandes verbunden mit Temperaturen bis 40°C. Röntgendiagnostik: Colonkontrasteinlauf vom 4.9.1980: Erheblich megasiertes, elongiertes und atonisches Sigma.

1.1.3. Therapie und deren Einfluß auf den Verlauf (vgl. Abb.6, S.89)

Unter Urbason^R-Therapie in der frühen Säuglingszeit Rückgang des Gesamtbilirubins im Serum von 5,0 auf 2,2 mg%. Nochmalige Urbason^R-Gabe mit 2 4/12 Jahren ohne merkbaren Effekt. Die Behandlung mit Cholestyramin und Atosil^R gegen den Pruritus im Alter von 1 10/12 Jahren brachte nur eine geringe Linderung, zumal Cholestyramin wegen starker Obstipationsbeschwerden zwischenzeitlich auswärts abgesetzt wurde. Seit dem Alter von 5 Jahren regelmäßige Cholestyraminmedikation (Dosierung zuletzt 3 x 4g pro die) mit zusätzlicher Gabe von fettlöslichen Vitaminen (ADEK-Falk^R-Injektionen, zuletzt ADEF^R-Dragees) und fettarmer Kost unter Bevorzugung von mittelkettigen Triglyzeriden (MCT-Zusatz). Unter dieser Therapie normalisierten sich die Cholesterin- und Triglyzeridkonzentrationen im Serum. Der Juckreiz konnte trotz zusätzlicher Gabe von Tavegil^R und Luminaletten^R nur geringfügig beeinflußt werden. Wegen der Anämie wurden insgesamt 5 Bluttransfusionen verabreicht. Zwischenzeitlich Eisensubstitution. Medikamente gegen Meteorismus (Lefax^R, Ceolat^R) und zur Stuhlregulierung (Obstinol^R mild als Gleitmittel und bei Bedarf Mikroklist) konnten erneute Beschwerden im Sinne einer Überlaufenkopresis verhindern.

1.1.4. Letzter klinischer Untersuchungsbefund im Alter von 6 10/12 Jahren

Größe 106,4cm, Gewicht 19,1kg, Kopfumfang 49cm. Bauchumfang im Liegen in Nabelhöhe 59,5cm. Reizlose Operationsnarben unterhalb des rechten Rippenbogens und in der Medianlinie oberhalb des Nabels. Kleiner Nabelbruch. Bauch weich, Leber 3cm, Milz 5cm unter dem Rippenbogen tastbar. Ansonsten bekannte morphologische Befunde (s. oben).

1.2. P a t i e n t J. Gl. (männlich, geboren 2.12.1968)

1.2.1. Anamnestische Daten

1.2.1.1. Familienanamnese

Mutter (geboren 1936): Gamma-GTP mit 29,4 U/l leicht erhöht (Gallenerkrankung anamnestisch), normale Werte für GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Cholesterin und Triglyzeride; bei der ophthalmologischen Untersuchung fiel ein Arcus lipoides auf; Thoraxauskultationsbefund unauffällig; keine Gesichtsdysmorphien.

Vater (geboren 1927): Fermente (GOT, GPT, Gamma-GTP, AP) normal, Cholesterin 240 mg%, Triglyzeride 205 mg%, auch Lipidelektrophorese mit Veränderungen im Sinne einer Hyperlipoproteinämie Typ IV nach FREDERICKSON; ophthalmologischer Befund: Fundus hypertonicus I, leichte Zeichen einer Hyperlipämia retinalis; Thoraxauskultationsbefund unauffällig; keine Gesichtsdysmorphien.

Schwester (geboren 1962): Fermente (GOT, GPT, Gamma-GTP, AP), Cholesterin, Triglyzeride, Lipidelektrophorese normal; keine auffälligen ophthalmologischen, kardiologischen und morphologischen Befunde.

Keine Fehlgeburten, kein Anhalt für Blutsverwandtschaft.

1.2.1.2. Schwangerschaftsanamnese

Unauffällig bis auf Gallenblasenbeschwerden im 2.Trimenon. Gallensteine konnten nicht nachgewiesen werden.

1.2.1.3. Geburtsanamnese

Spontangeburt zum errechneten Termin. Geburtsgewicht 2690g, Länge 49cm.

1.2.1.4. Entwicklungsanamnese

1.2.1.4.1. Längen- und Gewichtsentwicklung

Bis zum Alter von 12 Jahren nahm der Junge gleichmäßig an Gewicht und Länge etwa entlang der 3.Perzentile zu (vgl. Abb.2, S.85).

1.2.1.4.2. Zahnentwicklung

Erste Zähne mit 5 Monaten.

1.2.1.4.3. Statomotorische Entwicklung

Freies Sitzen mit 1 4/12 Jahren. Gehen mit Unterstützung mit 1 9/12 Jahren. Freies Laufen mit 2 3/12 Jahren.

1.2.1.4.4. Psychisch-geistige Entwicklung

Die Sprachentwicklung verlief altersgerecht. Derzeit (im Alter von 12 Jahren) in der 6.Klasse Hauptschule mit mittleren Leistungen.

1.2.1.5. Bisherige stationäre Behandlungen

Im Alter von 6 Wochen erste Klinikeinweisung wegen Ikterus prolongatus in die Städtische Kinderklinik Nürnberg. Seit dem 2.Lebensjahr mehrfach stationäre Behandlungen und regelmäßige ambulante Untersuchungen in der Universitätskinderklinik Erlangen.

1.2.2. Untersuchungsbefunde im Verlauf

1.2.2.1. Lebersymptomatik

1.2.2.1.1. Klinische Befunde

Ein ausgeprägter Ikterus, der bereits kurz nach der Geburt auftrat, war lediglich in den ersten Lebensmonaten zu beobachten (Bilirubinwerte vgl. Abb.7, S.90). Später nur mehr diskreter Hautikterus.

Acholische Stühle beschrieben während der Neugeborenenzeit.

Die Hepatomegalie war in den ersten 3 Lebensjahren wechselnd ausgeprägt mit Tastbefunden von 3 bis 8cm unterhalb des rechten Rippenbogens. In den folgenden Jahren keine oder nur mäßige Lebervergrößerung um 1 bis 2QF.

Im 3.Lebensjahr maximale Milzvergrößerung bis 4cm unter dem Rippenbogen, die sich bis zum Alter von etwa 4 Jahren zurückbildete.

Xanthomatöse Hautveränderungen (vgl. Abb.16 u. 17, S.96) zunehmend seit dem 1.Lebensjahr, bis zum Alter von 8 Jahren allmählich nachlassend. Im Alter von etwa 8 Jahren erstmals keine Xanthome. Erneutes Auftreten von 5 linsengroßen Xanthomen am rechten Fußrücken im Alter von 11 Jahren.

Im 1.Lebensjahr heftiger Juckreiz, der bis zum Alter von etwa 8 Jahren allmählich nachließ.

1.2.2.1.2. Laborbefunde (vgl. Abb.7, S.90)

Das Gesamtbilirubin im Serum betrug während des 1.Trimenons 20 mg% bei überwiegender Erhöhung des direkten Bilirubins. Vom 2.Lebensjahr an bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt

bewegten sich die Werte zwischen 1,0 und 3,7 mg%.

Die seit Beginn des 2. Lebensjahres dokumentierten Fermentwerte schwankten von 60 bis 280 U/l für GOT, von 55 bis 213 U/l für GPT, wobei im Alter von 1 7/12 Jahren die Höchstwerte gemessen wurden.

Die im gleichen Zeitraum gemessenen Aktivitäten der Gamma-GTP reichten von 300 bis 970 U/l.

Die alkalische Phosphatase im Serum war in den ersten 18 Lebensmonaten zwischen 30 und 40 E nach SÜDHOF stark erhöht (Norm für Kinder bis 5,8 E). Erneut stark erhöhte Aktivitäten bis 1800 U/l fanden sich im 7. und 8. Lebensjahr, dann Rückgang auf Werte zwischen 700 und 900 U/l.

Cholinesterase mit 1950 U/l im Alter von 11 9/12 Jahren im unteren Normbereich.

Bei den Blutlipiduntersuchungen im Alter von 18 Monaten betrug der Cholesterinspiegel 1131 mg%, die Triglyzeride 726 mg%, die Gesamtlipide 3760 mg%. In der Lipidelektrophorese zeigte sich eine verbreiterte Beta-Lipoproteinbande entsprechend einer Hyperlipoproteinämie Typ II nach FREDERICKSON. Im Laufe der folgenden Jahre nahm der Cholesteringehalt im Serum allmählich ab (von 1131 bis 300, zuletzt 248 mg%), ebenso nahmen die Triglyzeride im Blut ab (von 726 bis 370, zuletzt 200 mg%). In der Lipidelektrophorese entwickelte sich bis zum Alter von 7 4/12 Jahren das Bild einer Hyperlipoproteinämie Typ IV mit einer Vermehrung der Präbeta-Lipoproteine (31,8 rel%), während die Beta-Lipoproteine (48,2 rel%) sowie die Alpha-Lipoproteine (19,9 rel%) im Normbereich lagen.

Die Gallensäureanalyse im Serum im Alter von 11 Jahren ergab zum Teil erhöhte Werte: Cholsäure mit 20,3 µg/ml

deutlich erhöht, Deoxycholsäure 0,9 µg/ml, Chenodeoxycholsäure 1,3 µg/ml und 3-Beta-Hydroxy-5-Cholensäure mit 0,7 µg/ml gering erhöht.

Bei den Vitaminbestimmungen im Alter von 11 Jahren war Vitamin E mit 0,88 mg% im Normbereich, Carotin mit 40 µg% vermindert und Vitamin D mit 10,6 µg/l im unteren Normbereich; bei Kontrolle mit 11 9/12 Jahren Vitamin D mit 1,0 µg/l erheblich erniedrigt.

Die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen von Quickwert, PTT, Thrombinzeit, Hitze fibrinogen, TEG, Blutungszeit und Gerinnungszeit zeigten während der gesamten Beobachtungsdauer unauffällige Befunde.

Die elektrophoretische Auftrennung der Serumproteine im Alter von 18 Monaten ergab eine Vermehrung der Alpha-2 (18,4 rel%)- und Beta-Globulin-Fraktion (19,5 rel%) bei vermindertem Albumin (50,0 rel%). Mehrere Kontrollen lieferten unauffällige Werte.

Bei der Immunglobulinbestimmung mit 10 9/12 Jahren IgA (152 mg%) und IgM (119 mg%) normal, IgG (1720 mg%) gering erhöht.

Serumeisenspiegel im Alter von 1 7/12 und 8 6/12 Jahren im Normbereich.

Eine Chromosomenanalyse ergab einen normalen Befund.

Weitere Untersuchungsbefunde:

Leberszintigraphie im Juni 1970: Szintigraphisch vergrößerte, etwas inhomogen speichernde Leber mit gleichzeitig stärkerer Aktivitätsbelegung in der Milz. Bei der Ausscheidungsprobe für Bengalrosa-J-131 kein Hinweis für eine stärkere Exkretionsbehinderung.

Leberszintigraphie im August 1978: Leber von regelrechter Form, Lage und Größe, homogenes Aktivitätsverteilungsmuster. Milz im Längsdurchmesser etwas vergrößert. Ösophaguspassage 1970: kein Anhalt für Ösophagusvarizen.

1.2.2.1.3. Histologische Befunde

Keilexzision der Leber

(Laparotomie* in der I.Chirurgischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg auf Veranlassung der Städtischen Kinderklinik Nürnberg im Alter von 2 Monaten):

Die Leberepithelien zeigen läppchenzentral betont und bisweilen auch in der Peripherie eine feinwabige Umwandlung des Zytoplasmas bis hin zur sog. fedrigen Degeneration. In diesen Epithelien ist reichlich fein- bis grobscholliges Gallepigment abgelagert. Daneben massenhaft Gallethromben in den Canaliculi. Vielfach finden sich lytische Einzelzellnekrosen, die überwiegend granulozytär abgeräumt werden. Gallethromben sind dann extrazellulär sowie in den Dissé'schen Räumen zu finden. Die portalen Dreiecke sind ödematös verbreitert mit weiten Lymphspalten, es finden sich regelhafte Blutgefäße sowie Galle-Ductus und -Ductuli, die selten in die Läppchenperipherie aussprossen. Sodann ein kräftiges, entzündliches Infiltrat aus Histiozyten, Plasmazellen und Lymphozyten. Die Ductuli umgeben von Granulozyten, die auch gering das angrenzende Leberparenchym infiltrieren.

*Bei der intraoperativen Cholangiographie durch die Gallenblase zeigte sich eine Hypoplasie der extrahepatischen Gallenwege, am Hilus intrahepatisch keine Darstellung der Gallengänge. Abfluß des Kontrastmittels ins Duodenum ungestört.

Beurteilung:

Posthepatozellulärer Ikterus: Massive läppchenzentral betonte Cholestase infolge eines Abflußhindernisses im Bereich des ableitenden Gallsystems. Reaktive Cholangiolitis.

Stanzbiopsie der Leber

(Laparoskopie in der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen auf Veranlassung der Universitätskinderklinik Erlangen im Alter von 20 Monaten):

Herdförmig betonte feinwabige Schwellung der Leber-epithelien, das Zytoplasma zumeist am Gallepol der Epithelien kondensiert. Geringgradige grobschollige intrazelluläre Cholestase, zumeist in unmittelbarer Nachbarschaft der portalen Dreiecke. Selten lytische Einzelzellnekrosen und geringe Sternzellvermehrung. In den nur 2 angeschnittenen Portalfeldern finden sich vermehrt Fasern, die bisweilen auf die Läppchenperipherie übergreifen, daneben ein geringes lymph-histiozytäres Infiltrat. Regelhafte Blutgefäße sowie einzelne Ductus und Ductuli, die bisweilen Gallethromben enthalten. Reichlich sog. Glykogenkerne der Leberepithelien.

Beurteilung:

Posthepatozellulärer Ikterus: Geringfügige läppchen-periphere Cholestase, beginnende Fibrose der Portalfelder mit Übergreifen auf die Läppchenperipherie.

Im Vergleich zum Vorbefund (Leber-Keilexzision im Alter von 2 Monaten) erheblicher Rückgang der Cholestase.

1.2.2.2. Kardiovaskuläre Symptomatik

Im Alter von etwa 2 Jahren erstmals Systolikum Grad 2/6 über der Herzbasis, später Grad 3/6 und auch über der Thoraxperipherie auskultierbar. Im PKG Bestätigung des

Auskultationsbefundes, Beschreibung im Alter von 11 Jahren als spindelförmiges, mit dem 1. Herzton beginnendes systolisches Geräusch von mittlerer bis höherer Amplitude, 1. Herzton von niedriger, 2. Herzton von höherer Amplitude. Etwa bis zum Alter von 8 Jahren fand sich im EKG eine Rechtsvolumenhypertrophie. Seitdem allenfalls diskrete Hinweise für eine geringfügige Rechtsherzbelastung. Die Thorax-Röntgenaufnahmen zeigten ein breit aufgelagertes, jedoch normal großes Herz bei regelrechter Lungengefäßzeichnung.

Beurteilung: Der Auskultationsbefund spricht für das Vorliegen leichter peripherer Pulmonalstenosen.

1.2.2.3. Morphologische Anomalien (vgl. Abb.13-15, S.95)

Tiefliegende Augen, vorspringende Nasenwurzel, betonte Backenknochen, prominente Stirn, tief angesetzte Ohren mit großen Ohrmuscheln und Einkerbungen des Ohrläppchens.

1.2.2.4. Anomalien der Haut und Haare

Besonders während des Auftretens der Xanthome (1. bis 8. Lebensjahr) war das gesamte Integument rauh, trocken und verdickt. Kopfhaut struppig und trocken.

1.2.2.5. Augenanomalien

Embryontoxon posterius, Korektopie (rudimentäres Iris-kolobom), Dysgenesis mesodermalis corneae et iridis nach RIEGER, Xanthomatosis retinae.

1.2.2.6. Nierenanomalien

Diesbezüglich wurden keine Untersuchungen vorgenommen.

1.2.2.7. Äußeres Genitale

Genitale männlich infantil. Mit 11 Jahren kleiner Penis (2cm), Hoden erbsgroß.

1.2.2.8. Skelettveränderungen

Die bereits im 2.Lebensjahr festgestellte Ossifikationsverzögerung betrug im Alter von 11 Jahren etwa 3 Jahre. Leichte Osteoporose.

1.2.3. Therapie und deren Einfluß auf den Verlauf (vgl. Abb.7, S.90)

Im Vordergrund standen von Anfang an diätetische Maßnahmen mit Verwendung von mehrfach ungesättigten Fettsäuren als Pflanzenöle und mit eiweißreicher sowie kohlenhydratarmer Kost. Unter dieser Diät sank in weniger als einem Jahr der Cholesterinspiegel im Serum von 1131 mg% auf 711 mg%, der Triglyzeridspiegel von 726 mg% auf 516 mg% ab. Keine Änderung trat bei kurzzeitigem Wechsel im 3.Lebensjahr von mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf mittelkettige Triglyzeride auf.

Nach unwesentlicher Besserung durch Fenistil^R, Tavegil^R und Atosil^R konnte unter Cholestyraminmedikation ein deutliches Nachlassen des Juckreizes und zusätzlich ein weiterer Rückgang der Blutlipide beobachtet werden. Schwankungen des Cholesterinspiegels und Zunahme des Juckreizes ergaben sich in Zukunft parallel zur unregel-

mäßigen Einnahme des Cholestyramins (Dosierung möglichst 4 x 4g pro die). Als zusätzliches lipidsenkendes Mittel wurde seit dem Alter von 7 9/12 Jahren Lipostabil^R verordnet. Zur Substitution der fettlöslichen Vitamine Gabe von ADEF^R seit dem Alter von 11 Jahren.

1.2.4. Letzter klinischer Untersuchungsbefund im Alter von 11 9/12 Jahren

Länge 141cm, Gewicht 28,1kg. Schmutziggelbes Hautkolorit. Reizlose 6cm lange Operationsnarbe unterhalb des rechten Rippenbogens nach Laparotomie. Lediglich auf den distalen Unterschenkeln prätibial noch rauhe, trockene Stellen. Kaum Kratzeffekte. Milz und Leber palpatorisch nicht vergrößert. Sonst bekannte Befunde. Insgesamt guter klinischer Allgemeinzustand.

1.3. P a t i e n t D. Gr. (weiblich, geboren 15.4.1972)

1.3.1. Anamnestische Daten

1.3.1.1. Familienanamnese

Untersuchungsbefunde: Eltern und Brüder (Mutter geboren 1946, Vater geboren 1940, 2 Brüder geboren 1967 und 1969) bei der klinischen Untersuchung morphologisch und kardiologisch unauffällig. Die augenfachärztliche Untersuchung bei den Eltern ergab keinen pathologischen Befund. Bilirubin, Fermente und Cholesterin im Serum bei der Mutter im Normbereich.

1.3.1.2. Schwangerschaftsanamnese

Unauffällig.

1.3.1.3. Geburtsanamnese

Spontangeburt aus Gesichtslage 10 Tage vor dem errechnetem Termin. Geburtsgewicht 2450g, Länge 49cm.

1.3.1.4. Entwicklungsanamnese

1.3.1.4.1. Längen- und Gewichtsentwicklung

Gleichmäßige Längenzunahme ab dem 3.Lebensjahr unterhalb der 3.Perzentile; die Gewichtsentwicklung verlief zunächst auf der 3.Perzentile, kam dann allmählich in den Bereich der 10.Perzentile (vgl. Abb.3, S.86).

1.3.1.4.2. Zahnentwicklung

Erste Zähne mit 10 Monaten.

1.3.1.4.3. Statomotorische Entwicklung

Freies Sitzen mit 14 Monaten, Stehen mit Hilfe mit 19 Monaten. Freies Laufen erst 8 Wochen nach operativer Korrektur schwerer rachitischer Veränderungen beider Beine im Alter von 3 3/12 Jahren.

1.3.1.4.4. Psychisch-geistige Entwicklung

Erste Worte mit 12 Monaten. Im Alter von 6 Jahren von der Schule zurückgestellt; nach Schätzung der Mutter 1/2 Jahr in der Entwicklung zurück. Jetzt (im Alter von 8 Jahren) 2.Klasse Grundschule, gute Schülerin.

1.3.1.5. Bisherige stationäre Behandlungen

Im Alter von 2 Monaten stationäre Aufnahme in der Kinderklinik der Universität München im Dr. von Haunerschen Kinderspital wegen Ikterus prolongatus. Ab Juni 1973 Weiterbetreuung in der Kinderklinik Augsburg. Im Mai 1975 erstmals Einweisung in die Kinderklinik Erlangen wegen Verkrümmung beider Unterschenkel; dort weitere regelmäßige ambulante Betreuung.

1.3.2. Untersuchungsbefunde im Verlauf

1.3.2.1. Lebersymptomatik

1.3.2.1.1. Klinische Befunde

Als erstes Symptom trat 3 Wochen postpartal ein deutlicher Ikterus der Haut und der Skleren auf, der im 2.Lebensjahr langsam zurückging. In den folgenden Jahren nur mehr geringer Ikterus (Bilirubinwerte vgl. Abb.8, S.91).

Stühle acholisch bis zum Alter von 1 3/12 Jahren (Zeitpunkt der Cholezystojejunostomie).

Lebervergrößerung beschrieben im Alter von 14 Monaten bis 5 Jahren um 1 bis 3 QF unterhalb des rechten Rippenbogens (für die Zeit davor fehlen Angaben). Ab dem 6.Lebensjahr Leber nicht tastbar vergrößert.

Die Milz war im gleichen Zeitraum bis maximal 2cm unter dem Rippenbogen tastbar. Zwischenzeitlich und ab dem 6.Lebensjahr keine palpatorisch nachweisbare Milzvergrößerung.

Pruritus erstmals im 2.Lebensjahr, allmählich nachlassend.

Erneut heftiger Juckreiz im Alter von 4 6/12 Jahren, im weiteren Verlauf wechselnd stark ausgeprägt.

1.3.2.1.2. Laborbefunde (vgl. Abb.8, S.91)

Die Gesamtbilirubinkonzentration im Serum betrug bis zum Alter von 16 Monaten zwischen 7,6 und 14,3 mg% bei maximal 9,3 mg% direktem Bilirubin. Später nur mehr leicht erhöhte Spiegel (1,7 bis 4,2 mg%) mit relativ größerem Anteil direkten Bilirubins.

Die Aktivitäten der Serumtransaminasen lagen während der gesamten Beobachtungsdauer zwischen 50 und 130 U/l für die GOT, zwischen 40 und 120 U/l für die GPT.

Die Gamma-GTP, bestimmt ab dem Alter von 2 Jahren, war immer stark erhöht (zunächst 480 bis 1300 U/l, ab dem 5.Lebensjahr 160 bis 420 U/l).

Die hohe Aktivität der alkalischen Phosphatase von 2200 U/l mit 6 Monaten normalisierte sich im 1.Lebensjahr, stieg aber bis zum Alter von 3 Jahren auf den extrem hohen Wert von 3960 U/l an (zunehmende Rachitis). Bei weiteren Kontrollen Werte um 900 U/l. Eine Isoenzymbestimmung mit 6 Jahren ergab einen hohen Anteil des hepatobiliären Enzyms von 84 % (Norm etwa 20 %).

Cholinesterase, ab dem Alter von 3 Jahren mehrmals bestimmt, im Normbereich.

Leberfunktionstest mit Jod 131 markiertem Bromsulfan im Alter von 15 Monaten: Ausscheidung von 17 % der Substanz im Stuhl (Norm über 20 %). Bromthaleintest im Alter von 3 und 4 Jahren pathologisch.

Lipidstatus: Im Alter von 15 Monaten und 4 6/12 Jahren stark erhöhte Serumcholesterinspiegel (1290 und 1029 mg%,

zwischenzeitlich Werte von 300 bis 800 mg%), bei den folgenden Kontrollen lagen die Werte zwischen 250 und 380 mg%. Triglyzeride im Alter von 3 bis 7 Jahren im Normbereich. Gesamtlipide mit 4 Jahren 1480 mg%. Die Lipidelektrophorese mit 4 und 6 11/12 Jahren entsprach dem Muster einer Hyperlipoproteinämie Typ IIa nach FREDERICKSON.

Der Gesamtgallensäurenspiegel im Serum, bestimmt im Alter von 8 Jahren, war auf 43,5 nmol/ml erhöht (Norm 0-10).

Vitaminstatus: Vitamin A einschließlich Carotin im Alter von 6 11/12 Jahren mit 88 IE/dl im unteren Normbereich. Carotin im Alter von 3 bis 7 Jahren zwischen 12 und 38 $\mu\text{g}\%$ vermindert. Vitamin D im Alter von 4 Jahren mit 220 $\mu\text{g}/\text{l}$ sehr hoch (unter Vitamin D₃-Therapie), mit 6 Jahren mit 43 $\mu\text{g}/\text{l}$ normal. Vitamin E im Alter von 5 Jahren mit 1,0 mg% und im Alter von 7 Jahren mit 0,88 mg% normal. Letzte Kontrolle mit 8 5/12 Jahren: Vitamin D (8,1 $\mu\text{g}/\text{l}$) und Vitamin A (86 IE/dl) im unteren Normbereich, Carotin (39 $\mu\text{g}\%$) mäßig vermindert, Vitamin E (0,69 mg%) normal.

Gerinnungsstatus: Quickwert, PTT, Thrombinzeit, Hitze-fibrinogen, TEG, Faktoren II, V, VII, X im Alter von 3 Jahren normal; im weiteren Verlauf Kontrollen von Quickwert, PTT und Thrombinzeit stets normal.

Die Eiweißelektrophorese zeigte im Alter von 3 Jahren ein unauffälliges Verteilungsmuster der einzelnen Fraktionen bei einem Gesamteiweiß von 7,2 g%. Mit 4 Jahren Erhöhung des Alpha-2-Globulin-Anteils auf 13,7 rel% und des Beta-Globulin-Anteils auf 14,6 rel% bei sonst unauffälligen Werten. Unveränderter Befund bei letzter Kontrolle mit 6 Jahren: Albumin 55,4 rel%, Alpha-1-Globulin 6,9 rel%, Alpha-2-Globulin 13,3 rel%, Beta-Globulin 15,5 rel%, Gamma-Globulin 9,0 rel%.

Immunglobuline im Serum mit 15 Monaten normal, mit 6 Jahren Erniedrigung von IgA (27 mg%) und IgG (561 mg%) bei normalem IgM (244 mg%). Unveränderter Befund bei Kontrolle nach einem halben Jahr.

Serumkupferspiegel im Alter von 6 Jahren mit 186 µg% erhöht. Serumeisen mit 15 Monaten auf 186 µg%, mit 3 Jahren auf 172 µg% erhöht, im Alter von 6 Jahren mit 94 µg% normal.

Weitere Untersuchungsbefunde:

Leberszintigraphie 1973: Insgesamt nicht vergrößerte Leber ohne Anhalt für eine Zirrhose. Erheblich vergrößerte Milz bei ungestörtem Speichermuster.

Leberszintigraphie 1975: Mäßig ausgeprägte Hepatomegalie.

Leberszintigraphie 1976: Geringgradige Größenzunahme des linken Leberlappens sowie der Milz. Gesteigerte Kolloidraffungsbereitschaft des linken Leberlappens.

Ösophaguspassage 1973, 1975, 1976: kein Hinweis auf Ösophagusvarizen.

1.3.2.1.3. Histologische Befunde

Keilexzision der Leber

(Laparotomie in der Kinderklinik der Universität München im von Haunerschen Kinderspital im Alter von 2 Monaten):

Die Leberepithelien zeigen eine deutliche, läppchenzentral gering betonte, feinwabige Schwellung des Zytoplasmas mit bisweilen Kondensation des Zytoplasmas am Gallepol. In diesen Zellen ebenso wie in Nachbarschaft der Portalfelder findet sich reichlich scholliges Gallepigment abgelagert, vereinzelt auch größere Thromben in den Canaliculi. Herdförmig betont sog. fedrige Degeneration der Leberepithelien und gruppierte lytische Nekrosen, wobei Gallepigment dann extrazellulär und auch in Sternzellen zu finden ist. Vielfach kleine Sternzellknötchen und auch Granulozyten als

Abräumreaktion. Einige Portalfelder sind erheblich ödematös aufgelockert mit weiten Lymphspalten und lassen neben regelhaften Blutgefäßen reichlich Gallengänge erkennen. Neben einem geringen rundzelligen Infiltrat sind die kleinen intralobulären Ductuli von Granulozyten umgeben. In anderen Portalfeldern werden Gangstrukturen vermißt. Beurteilung:

Posthepatozellulärer Ikterus: Kräftige, diffuse Cholestase. Reichlich Leberepithelnekrosen. Mäßige reaktive Cholangiolitis. Eventuell zusätzlich partielle Hypoplasie der kleinen intrahepatischen Gallengänge.

Stanzbiopsie der Leber

(Laparotomie* in der Städtischen Kinderklinik Augsburg im Alter von 15 Monaten):

Herdförmig betonte Schwellung der Leberepithelien mit geringgradig feinscholligem Gallepigment. Ganz vereinzelt lytische Einzelzellnekrosen sowie einzelne Sternzellknötchen. Die Portalfelder zeigen eine geringe Faservermehrung mit Ausstrahlen feiner Faserzüge in die Läppchenperipherie, die bisweilen brückenartig zwischen den Dreiecken ausgespannt sind, daneben ein geringes rundzelliges Infiltrat. Stellenweise sind auch Gangstrukturen zu erkennen.

Beurteilung:

Posthepatozellulärer Ikterus: Geringgradige Cholestase infolge eines Abflußhindernisses im Bereich der ableitenden Gallenwege sowie portale Faservermehrung mit Übergang in

*Die Röntgendarstellung der extrahepatischen Gallenwege ergab einen Stopp im Ductus choledochus, die Ductus hepatici stellten sich nicht dar, die Gallenblase war jedoch mit Galle gefüllt. Im Anschluß daran erfolgte die Cholezystojejunostomie mit Braun'scher Anastomose.

intermediäre-perilobuläre Fibrose. Fragliche Hypoplasie der intrahepatischen Gallengänge.

1.3.2.2. Kardiovaskuläre Symptomatik

Leises Systolikum seit früher Säuglingszeit bekannt. Auskultationsbefund seit dem Alter von 2 Jahren: Systolisches Geräusch Grad 2-3/6 mit p.m. im 3.ICR links parasternal mit Fortleitung über den Thorax und zum Rücken. Periphere Pulse gut tastbar. Keine Insuffizienzerscheinungen. Das Geräusch kam phonokardiographisch zur Darstellung. Letztes PKG mit 7 4/12 Jahren: Nach dem 1.Herzton beginnendes, vorwiegend proto-mesosystolisches, spindelförmiges Geräusch von mittlerer Amplitude, beide Herztöne von höherer Amplitude. 2.Herzton konstant gespalten. Im EKG fanden sich bei jährlichen Kontrollen keine sicher pathologischen Kammerhypertrophiezeichen. Die Röntgenaufnahme des Thorax bei normaler Herzgröße und regelrechter Lungengefäßzeichnung stets unauffällig.

Beurteilung: Insgesamt sprechen die kardialen Befunde für das Vorliegen leichter peripherer Pulmonalstenosen.

1.3.2.3. Morphologische Anomalien (vgl. Abb.18-22, S.97,98)

Vorgealtert erscheinende Gesichtszüge mit hoher Stirn, breiter Nasenwurzel, kleinem prominenten Kinn, tiefliegenden Augen, gerader Nase, schmalen Lippenrot, weit auseinanderstehenden Backenknochen. Gedrungener Rumpf bei kurzem Hals, dünnen Extremitäten, Stammadipositas.

1.3.2.4. Anomalien der Haut und der Haare

Mit 15 Monaten erstmals an den Nates und an den Oberschenkeln

stecknadelkopfgroße Xanthome. Im 8.Lebensjahr erneutes Auftreten von mehreren bis linsengroßen Xanthomen am linken Handrücken. Ansonsten Haut immer sehr trocken. Kopfhaar dünn und weich.

1.3.2.5. Augenanomalien

Embryontoxon posterius, Fundus hyperlipämicus, Xanthomatosis retinae.

1.3.2.6. Nierenanomalien

Bei der Nierenfunktionsszintigraphie im Alter von 3 Jahren und im i.v. Pyelogramm mit 7 4/12 Jahren kein Hinweis auf morphologische Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege.

1.3.2.7. Äußeres Genitale

Genitale altersgemäß normal weiblich infantil.

1.3.2.8. Skelettveränderungen

Schwere Rachitis im 2. und 3.Lebensjahr. Stationärer Aufnahmebefund im Mai 1975: Bei einer die gesamten Beine betreffenden Varusstellung zeigten die Unterschenkel in ihrem distalen Drittel eine mediale Abknickung um etwa 45 Grad (vgl. Abb.18, S.97). Dorsalflexion in den oberen Sprunggelenken eingeschränkt bei sonst frei beweglichen Gelenken. Als rachitische Zeichen fanden sich radioulnäre Epiphysenaufreibungen, das Marfan'sche Zeichen und ein Rosenkranz. In den Röntgenaufnahmen von Hand, Becken,

Thorax sowie Knie- und Fußgelenken die typischen Veränderungen im Sinne einer Rachitis und eine ausgeprägte Osteoporose. Phosphatdiabetes wurde ausgeschlossen. Die Röntgenaufnahme des Handskeletts zeigte im Verlauf eine altersgemäße Ossifikation.

1.3.3. Therapie und deren Einfluß auf den Verlauf
(vgl. Abb.8, S.91)

Operative Maßnahmen:

Cholezystojejunostomie mit Braun'scher Anastomose am 18.7.1973 wegen hypoplastisch erscheinendem Ductus choledochus. Etwa 5 Wochen postoperativ blieb der Ikterus mit einem Gesamtbilirubin von 8 bis 10 mg% bestehen, das Serumcholesterin ging von 1290 auf 807 mg% zurück. In den folgenden Monaten Ablassen des Ikterus.

Osteotomie wegen Tibia vara beiderseits am 11.7.1975 in der Orthopädischen Universitätsklinik Erlangen, nachdem zunächst hochdosiert Vigantol forte^R (200.000 IE, dann 100.000 IE Vitamin D₃ pro die) gegeben wurde. Etwa 1 1/2 Jahre postoperativ waren röntgenologisch keine rachitischen Veränderungen mehr nachweisbar, die Osteoporose bestand weiter. Zuletzt erhielt das Mädchen noch jeden 3.Tag 10.000 IE Vitamin D₃.

Medikamentöse Maßnahmen:

Unter 1 1/2jähriger Phenobarbitalbehandlung (anfangs 75 mg, dann 100 mg pro die), die wegen Fortbestehen des Ikterus eingeleitet wurde, Nachlassen des Ikterus und weiterer Rückgang des Cholesteringehaltes im Blut. Behandlung der Fettstoffwechselstörung vorerst mit Dynothel^R (Dextrothyroxin-Natrium), nach 6 Monaten zusätzliche Cholestyraminmedikation (zuletzt 3 x 3g pro die) wegen des starken Anstiegs der Serumcholesterinkonzentration und wegen zunehmenden Juckreizes zu diesem Zeitpunkt. Im weiteren Verlauf Cholesterinwerte nur mehr geringfügig erhöht, Pruritus gering gebessert.

Fenistil^R, gelegentlich gegen den Juckreiz verabreicht, hatte nach Angaben der Mutter keinen Erfolg. Wegen niedriger Werte der fettlöslichen Vitamine wurde ab dem Alter von 8 5/12 Jahren ADEF^R verordnet, zuvor hatte das Mädchen nur Vitamin E erhalten. Außerdem Diät unter Verwendung mittelkettiger Triglyzeride.

1.3.4. Letzter klinischer Untersuchungsbefund im Alter von 8 5/12 Jahren

Gewicht 21,5kg, Länge 117cm. Alte reizlose Narben entlang des rechten Rippenbogens und beidseits im Bereich des unteren Unterschenkeldrittels. Ringförmig angeordnete Xanthome auf dem Handrücken. Verzögerter Zahnwechsel, Milchzähne bis auf 4 noch alle vorhanden. Leber und Milz nicht tastbar vergrößert. Ansonsten bekannte Befunde. Insgesamt guter Allgemeinzustand.

1.4. P a t i e n t R. Z. (weiblich, geboren 5.9.1961)

1.4.1. Anamnestische Daten

1.4.1.1. Familienanamnese

Eltern (Mutter geboren 1933, Vater geboren 1921) 1976 im Abstand von etwa 6 Wochen angeblich an Magenkrebs verstorben. Insgesamt 10 Schwangerschaften. 2 Brüder (geboren 1957 und 1964) früh verstorben: Auswärtige Krankenblattunterlagen des älteren dieser beiden Brüder waren nicht erhältlich. Nach Aussagen des Vormundes wegen Ikterus in stationärer Behandlung, angeblich im Alter von 3 oder 4 Wochen gestorben. Sektionsbefund des zweiten im Alter von 2 Monaten verstorbenen Bruders: Partielle Atresie des

Ductus choledochus (vor Erreichen der Papilla Vateri als Blindsack endigend). 2 weitere Brüder (geboren 1959 und 1964) und 4 Schwestern (geboren 1956, 1967, 1968 und 1973) sind gesund. 1975 Zwillinge totgeboren.

Mütterlicherseits angeblich alle Angehörigen gesund. Angaben zur väterlichen Verwandtschaft nicht erhältlich. Keine Blutsverwandtschaft der Eltern eruierbar.

1.4.1.2. Schwangerschaftsanamnese

Nicht bekannt.

1.4.1.3. Geburtsanamnese

Hausgeburt ohne Komplikationen zum errechnetem Termin. Geburtsgewicht 2750g.

1.4.1.4. Entwicklungsanamnese

1.4.1.4.1. Längen- und Gewichtsentwicklung

Angaben über Länge und Gewicht nur im Alter von 15 5/12 Jahren (138cm, 34kg) und 16 6/12 Jahren (144cm, 38,4kg) vorhanden. Dabei lagen Länge und Gewicht deutlich unterhalb der 3.Perzentile (vgl. Abb.4, S.87).

1.4.1.4.2. Zahnentwicklung

Erste Zähne mit 9 Monaten. Eine kieferorthopädische Untersuchung im März 1977 ergab folgende Befunde: Deutliche Verzögerung der Gebißentwicklung: Die zweiten unteren Molaren (Zwölf-Jahr-Molaren) haben bei der 15 6/12jährigen Patientin noch nicht die volle Okklusionshöhe erreicht. Außerdem Nichtanlage der beiden oberen seitlichen Schneidezähne; die Eckzähne sind an ihrer Stelle durchgebrochen und somit weist die Zahnreihe keine Lücken auf. Fehlen des

rechten unteren Eckzahnes (Nichtanlage?). Darüberhinaus fielen eigentümliche Wurzelanomalien der meisten Molaren auf: Pulpenraum vergrößert und Bifurkation nach apikal verlegt im Sinne eines Taurodontismus.

1.4.1.4.3. Statomotorische Entwicklung

Erstes Laufen mit 24 Monaten.

1.4.1.4.4. Psychisch-geistige Entwicklung

Die Intelligenzuntersuchung nach dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK) im Februar 1977 ergab einen Verbal-IQ von 72, einen Handlungs-IQ von 69 und einen Gesamt-IQ von 67. Die Patientin besucht die Sonderschule G mit guten Leistungen.

1.4.1.5. Bisherige stationäre Behandlungen

Die erste stationäre Einweisung erfolgte im Alter von 2 Monaten in die Städtische Kinderklinik Regensburg durch den Hausarzt unter der Verdachtsdiagnose einer Gallengangsatresie. Von dort Verlegung in die Kinderklinik München, Lachnerstraße, wo das Kind im April 1962 gegen ärztlichen Rat entlassen wurde. Es fand hier auch keine Nachuntersuchung statt. Ein Ende 1976 festgestelltes Herzgeräusch war Grund für die Klinikeinweisung nach Erlangen. Stationärer Aufenthalt vom 3.2. bis 8.3.1977, ambulante Kontrolluntersuchung nur einmal 1978, seitdem trotz mehrfacher Aufforderung nicht mehr vorgestellt.

1.4.2. Untersuchungsbefunde im Verlauf

1.4.2.1. Lebersymptomatik

1.4.2.1.1. Klinische Befunde

Ab dem 3. Lebenstag war ein zunehmender Hautikterus und die Entwicklung eines Sklerenikterus zu beobachten; die Stühle waren acholisch. Bei Entlassung mit 7 Monaten war das Kind nahezu anikterisch. Im Alter von 15 Jahren kein Ikterus, keine acholischen Stühle.

Die Leber war in der Säuglingszeit 1 bis 2 QF unter dem rechten Rippenbogen tastbar. Mit 15 Jahren keine palpatorische Lebervergrößerung.

Keine Splenomegalie.

Kein Pruritus.

1.4.2.1.2. Laborbefunde (vgl. Abb.9, S.92)

Das Gesamtbilirubin im Serum erreichte mit 10 Wochen seinen Höchstwert von 10,3 mg%. Rückgang auf 4 mg% in den folgenden 3 Monaten. Mit 15 6/12 Jahren betrug das Bilirubin 1,5 mg%, davon direkt 0,2, indirekt 1,3 mg%.

Die Serumtransaminasen schwankten in der Säuglingszeit zwischen Werten von 118 bis 167 U/l für die GOT, von 71 bis 180 U/l für die GPT. Mit 15 6/12 Jahren betrug die GOT 57 U/l, die GPT 127 U/l.

Stark erhöhte Aktivitäten zeigten in diesem Alter die Gamma-GTP mit 2100 U/l und die alkalische Phosphatase mit 1400 U/l. Bei einer Isoenzymbestimmung der alkalischen Phosphatase war das hepatobiliäre Isoenzym mit 36 % deutlich

vermehrt (Norm 20 %).

Die Cholinesterase war im Alter von 15 Jahren mit 2690 U/l im Normbereich.

Der Bromthaleintest fiel 1977 pathologisch aus.

Von den Blutlipiden war die Cholesterinkonzentration mit 6 Monaten normal (162 mg%), mit 15 6/12 Jahren Cholesterinwerte um 400 mg%, die Triglyzeride mit 86 mg% im Normbereich. Zusammen mit der Bestimmung des Lipoproteinmusters in der Lipidelektrophorese (Beta-Lipoproteine 35,9 rel%, Präbeta-Lipoproteine 53,7 rel%, Alpha-Lipoproteine 10,5 rel%) entsprach dies einer Hyperlipoproteinämie vom Typ IIa nach FREDERICKSON.

Gerinnungswerte (Quickwert, PTT, Thrombinzeit, Hitze-fibrinogen, TEG, Faktor VIII, Faktor IX) im Alter von 15 Jahren regelrecht.

Eiweißelektrophorese mit 6 Monaten: Werte im Bereich der Norm. Mit 15 Jahren ergab die Elektrophorese folgende Befunde: Albumin (50,7 rel%) erniedrigt, Alpha-1-Globulin (7,0 rel%) erhöht, Alpha-2-Globulin (11,5 rel%) obere Norm, Beta-Globulin (13,6 rel%) und Gamma-Globulin (17,2 rel%) normal.

Die Immunglobuline, bestimmt 1977, zeigten normale Konzentrationen.

Eine Chromosomenanalyse ergab einen normalen Befund.

STH-Bestimmung nach Insulinbelastung: normaler Anstieg des Wachstumshormons (13,4 ng/ml) und des Plasmacortisols.

Schilddrüsenhormone (T_3 , T_4) und TSH im Normbereich.

Weitere Untersuchungsbefunde:

Leber-Milz-Szintigraphie im Februar 1977: Mäßige Hepatosplenomegalie bei typischer Konfiguration beider Organe. Homogene Aktivitätsbelegung der gesamten Leber. Diskret gesteigerte Aktivitätsanreicherung in der Milz.

1.4.2.1.3. Histologische Befunde

Im Operationsbericht vom 25.1.1962 fehlen Angaben über eine Probeexzision der Leber. Es liegt kein histologischer Befund vor. Bei der Laparotomie (durchgeführt in der Kinderklinik München, Lachnerstraße) wurde bei Inspektion der Leberpforte eine mit galliger Flüssigkeit gefüllte kleine Gallenblase gefunden. Der dazugehörige Ductus cysticus war sehr dünn und nicht sondierbar. Von gleichem sehr dünnen Kaliber die übrigen Gallengänge.

1.4.2.2. Kardiovaskuläre Symptomatik

Ende 1976 wurde erstmals ein Herzgeräusch festgestellt. Auskultationsbefund mit 15 5/12 Jahren: Systolikum Grad 3/6 mit p.m. im 2.ICR rechts parasternal mit Fortleitung über das gesamte Präkordium und zum Rücken. Herzaktion regelmäßig. Periphere Pulse gut gefüllt. Keine kardialen Insuffizienzzeichen. EKG: Normaltyp, ausgeprägter rudimentärer Rechtsschenkelblock, geringgradige Rechtsvolumenhypertrophie. PKG: Mit dem ersten Herzton beginnendes protobis mesosystolisches Geräusch von mittlerer Amplitude. Die Herzfernaufnahme zeigte ein normal großes Herz und eine unauffällige Lungengefäßzeichnung.

Die am 1.3.1977 durchgeführte Herzkatheteruntersuchung mit Angiographie ergab geringgradige periphere Pulmonalstenosen ohne größere hämodynamische Bedeutung (vgl. Abb.26, S.100). Druck im rechten Ventrikel mit 46 mmHg systolisch mäßig erhöht. Druck in der rechten Pulmonalarterie mit 36 mmHg

systolisch zwar auch leicht erhöht, aber deutlich niedriger als der systolische Druck im Pulmonalarterienstamm mit 50 mmHg. Druck im pulmonalen Kapillargebiet mit 14 bis 18 mmHg über dem Normbereich. Infolge eines offenen Foramen ovale bestand ein unbedeutender Links-Rechts-Shunt von knapp 12 %.

1.4.2.3. Morphologische Anomalien (vgl. Abb.23-25, S.99)

Kraniofaziale Dysmorphien: kleiner Gehirnschädel, eckige Gesichtsform, breite vorspringende Nasenwurzel, kurze gerade Nase, spitzes Kinn, Stirn breit und mit betonten Brauenbögen, schmale Lippen. - Sehr kurzer Hals. Rumpf gedrungen, vermehrt Stammfett. Der Thorax erscheint kurz. Extremitäten dünn erscheinend im Vergleich zum Rumpf. Spannweite 140cm. Die Unterlänge mit einem Boden-Symphysen-Abstand von 79cm übertraf die Oberlänge (Körperlänge: 138cm). Schmale Finger. Klinodaktylie und Verkürzung der V.Finger beidseits.

1.4.2.4. Anomalien der Haut und der Haare

Dermatologische Untersuchung im Februar 1977: Dünnes Kopfhaar, die einzelnen Haare sehr weich. Stirn nicht behaart. In den Ellenbeugen und an den Fußrücken diskrete pityriasi-forme Schuppung und mäßige Infiltration. Eine Hautbiopsie ergab außer leicht hypoplastischen Schweißdrüsen keinen auffälligen Befund. Keine Xanthome.

1.4.2.5. Augenanomalien

Bei augenfachärztlicher Untersuchung 1977 wurden eine atypische Gefäßaufteilung am Fundus und dunkle Fundus-

pigmentierungen beschrieben. Der Kammerwinkel wurde leider nicht untersucht.

1.4.2.6. Nierenanomalien

Das i.v. Pyelogramm 1977 ergab normale Befunde.

1.4.2.7. Äußeres Genitale

Im Alter von 15 5/12 Jahren noch keine Axillar- oder Schambehaarung. Keine Mammaentwicklung. Sonst Genitale weiblich unauffällig.

Gesamtöstrogene im Urin $8 \mu\text{g}/24\text{Std.}$ (Norm: Frauen 5-100, Kinder vor der Pubertät unter $4 \mu\text{g}/24\text{Std.}$). Im LH-RH-Test normaler Anstieg von FSH und LH.

1.4.2.8. Skelettveränderungen

Röntgendiagnostik im Februar 1977:

Wirbelsäule: Wirbelkörper im Bereich der gesamten Wirbelsäule relativ zierlich ausgebildet. Konturunregelmäßigkeiten der Grund- und Deckplatten des 10.BWK bis 3.LWK. Unauffällige Zwischenwirbelräume. Stärker ausgeprägte Kyphose im BWS-Bereich und stärkere Lordosierung beim Übergang LWS/Kreuzbein.

Handskelett: Keine Formanomalien. Ossifikationsverzögerung um $4 \frac{1}{2}$ Jahre. Auffallend lediglich die bogenförmige Abknickung der Ulna, dadurch bedingt Abschrägung der Epiphysenfugen der Ulna nach medial hin.

Becken: Auffallend kurzes Ileosakralgelenk, laterale Ausziehung der Darmbeinschaukeln, die insgesamt flach sind. Normale Spongiosastruktur.

1.4.3. Therapie und deren Einfluß auf den Verlauf
(vgl. Abb.9, S.92)

Operative Maßnahmen:

Cholezystoduodenostomie am 25.1.1962 unter Annahme einer Choledochusatresie. Postoperativ blieben der Ikterus konstant, die Stühle weiterhin acholisch.

Medikamentöse Maßnahmen:

Wiederholte Cortisontherapie im ersten Lebenshalbjahr. Der beschriebene Herzfehler verlangt keine therapeutischen Maßnahmen.

1.4.4. Letzter klinischer Untersuchungsbefund
im Alter von 16 6/12 Jahren
(anläßlich der kardiologischen Kontrolluntersuchung)

Größe 144cm, Gewicht 38,4kg. Keine sekundären Geschlechtsmerkmale. Reizlose Narben nach pararectaler Laparotomie rechts und nach Appendektomie. Nach Angaben der Betreuerin sei das Mädchen leistungsfähig und beschwerdefrei. Es bestanden keine kardialen Insuffizienzzeichen, die Femoralispulse waren beidseits gut palpabel. Auskultationsbefund unverändert, ebenso unveränderte Befunde im EKG und bei der Röntgenherzfernaufnahme.

2. Retrospektive Suche nach weiteren Patienten
(Krankenblattarchiv)

2.1. Patienten mit peripheren Pulmonalstenosen

In den Jahren 1969 bis 1980 einschließlich wurde bei

13 Kindern aufgrund der Befunde bei der Herzkatheteruntersuchung die Diagnose periphere Pulmonalstenosen gestellt. Bei keinem dieser Patienten fanden sich im Krankenblatt Hinweise auf eine Gallengangshypoplasie bzw. -atresie. Die syndromale Abgrenzung unter Berücksichtigung extrakardialer Symptome zeigt die Tabelle 1.

Tab.1: Patienten mit peripheren Pulmonalstenosen

Patient Alter KB - Nr.	Syndromale Abgrenzung	Hinweise auf eine Gallengangshypoplasie bzw. -atresie
E.W. ♂ geb. 1956 424/69		∅
R.O. ♂ geb. 1959 533/70		∅
R.S. ♂ geb. 1954 643/71		∅
A.S. ♂ geb. 1970 2642/71	WB	∅
H.Z. ♂ geb. 1970 3475/72	WB	∅
H.W. ♂ geb. 1969 3643/74	WB	∅
M.T. ♀ geb. 1964 972/76		∅
H.N. ♂ geb. 1966 787/77	WB	∅

Tab.1: Fortsetzung

Patient Alter KB - Nr.	Syndromale Abgrenzung	Hinweise auf eine Gallengangshypoplasie bzw. -atresie
M.M. ♀ geb. 1978 1457/78	D	∅
R.J. ♂ geb. 1971 1539/78		∅
H.-M.H. ♂ geb. 1969 2036/78		∅
A.P. ♂ geb. 1967 402/79	WB	∅
M.B. ♀ geb. 1970 1349/79	WB	∅
Ergebnis: Insgesamt 13 Patienten, davon 6 mit Williams- Beuren-Syndrom (WB), 1 mit Down-Syndrom (D).		

2.2. Patienten mit Gallengangshypoplasie bzw. -atresie

In den Jahren 1967 bis 1980 einschließlich wurden an der Universitätskinderklinik Erlangen 12 Patienten mit Gallengangshypoplasie bzw. -atresie untersucht und behandelt (s. Tab.2).

Von den beiden Kindern mit intrahepatischer Gallengangshypoplasie ohne Verschuß der extrahepatischen Gallenwege zeigte eines das typische Krankheitsbild der AHD (B.T., Kasuistik s. unten unter 2.3.).

Beim zweiten Kind (M.F., geboren 1967) besteht der Verdacht auf eine AHD, der jedoch bis jetzt nicht sicher bestätigt werden konnte. Im Jahre 1967 wurden folgende auffällige Befunde erhoben: Hepatosplenomegalie, histologischer Nachweis einer intrahepatischen Gallengangshypoplasie, röntgenologischer und elektrokardiographischer Nachweis einer beidseitigen Herzvergrößerung und diskrete Zeichen einer typischen Fazies (vgl. Abb.29, S.102). Nach der Säuglingszeit wurde das Kind nicht mehr in der Universitätskinderklinik Erlangen betreut. Vom behandelnden Kinderarzt wurden uns folgende Untersuchungsbefunde mitgeteilt: Der jetzt 14jährige Junge macht klinisch einen völlig gesunden Eindruck. Körperlicher Entwicklungszustand altersentsprechend. Verstärkte Kyphose der BWS, verstärkte Lordose der LWS. Das Gesicht zeigt dysplastische Züge mit vorspringender, nicht familientypischer Nasenwurzel, entsprechend tief liegenden Augen, prominenter Stirn, hervorstehenden Backenknochen und betontem Kinn (vgl. Abb.30, S.102). Leber und Milz nicht vergrößert tastbar. Herz auskultatorisch unauffällig. EKG normal. Bilirubin, Leberenzyme (GOT, GPT, AP, Gamma-GTP) und Cholesterin im Serum im Normbereich. Der Junge besucht derzeit die 7.Klasse des Gymnasiums. Anlässlich eines stationären Aufenthaltes wegen Meningitis in der Kinderklinik der TU München-Schwabing 1977 wurde eine Drehungsanomalie beider Nieren gefunden. Außerdem bestand eine beidseitige Ausscheidungsverzögerung und Verdacht auf eine geringe Stauung im Bereich des rechten Nierenhohlsystems. Szintigraphisch fiel an der linken Niere eine verminderte Parenchymdichte im oberen und lateralen Pol auf. Bei der Kontrolluntersuchung nach einem Jahr war die Ausscheidung gegenüber dem Vorbefund gebessert. Sonst zeigten sich unveränderte Befunde.

Die cholestatische Lebererkrankung in der Säuglingszeit, die auffallenden Gesichtsmerkmale, der klinische Befund der Wirbelsäulenverkrümmung und die Drehungsanomalie der Nieren würden zum Krankheitsbild der AHD passen, wenn auch

die Leberwerte in der Folgezeit nicht mehr pathologisch waren. Ein augenärztlicher Untersuchungsbefund liegt leider nicht vor.

Bei allen anderen Patienten waren außer intrahepatischer und/oder extrahepatischer Gallengangshypoplasie bzw. -atresie keine weiteren Symptome angegeben, die das Vorliegen einer AHD annehmen lassen.

Tab.2: Patienten mit Gallengangshypoplasie bzw. -atresie

Patient Alter KB - Nr.	Gallengangshypoplasie bzw. -atresie intra- extra- intra- und hepat. hepat. extrahepat.	Hinweise auf per. Pulmonal- stenosen	Typ. Fazies	Verlauf
M.F. ♂ geb. 1967 287/67	+	∅	(+)	lebt
S.W. ♂ geb. 1967 1387/67	+	∅	k.A.	Zirrhose ‡
H.-P.P. ♂ geb. 1966 2967/67	+	∅	∅	Hydro- zephalus int. ‡
A.P. ♀ geb. 1966 3344/68	+	∅	∅	Zirrhose Aszites ‡
M.R. ♂ geb. 1970 1516/70		+	∅	k.A. k.A.
B.R. ♂ geb. 1970 3144/70		+	∅	k.A. k.A.
R.K. ♂ geb. 1973 3300/73		+	∅	k.A. k.A.

Tab.2: Fortsetzung

Patient Alter KB - Nr.	Gallengangshypoplasie bzw. -atresie intra- extra- intra- und hepat. hepat. extrahepat.	Hinweise auf per. Pulmonal- stenosen	Typ. Fazies	Verlauf
K.P. ♀ geb. 1973 2931/74	+	∅	k.A.	k.A.
D.J. ♀ geb. 1974 1334/75	+	∅	∅	Zirrhose Aszites ⊕
M.S. ♀ geb. 1975 2482/75	+	∅	k.A.	Zirrhose ⊕
N.A. ♂ geb. 1978 1380/78	+	∅	k.A.	postop. ⊕
B.T. ♂ geb. 1976 3959/80	+	+	+	⊕
Ergebnis: Insgesamt 12 Patienten, davon 1 mit AHD (B.T.). k.A. = keine Angaben.				

2.3. K a s u i s t i k B. T. (männlich, geboren 1.4.1976)

2.3.1. Anamnestische Daten

2.3.1.1. Familienanamnese

Eltern: (Mutter geboren 1959, Vater geboren 1957) und Schwester (geboren 1977) gesund.

Untersuchungsbefunde bei der Mutter: Herz auskultatorisch unauffällig, keine tastbare Lebervergrößerung, keine fazialen

Dysmorphien. Bilirubin, Fermente (GOT, GPT, Gamma-GTP, AP), Cholesterin und Triglyzeride im Serum im Normbereich.

2.3.1.2. Schwangerschaftsanamnese

Unauffällig.

2.3.1.3. Geburtsanamnese

Spontangeburt 1 Woche nach dem errechnetem Termin. Geburtsgewicht 2620g, Länge 49cm, Kopfumfang 35cm.

2.3.1.4. Entwicklungsanamnese

2.3.1.4.1. Längen- und Gewichtsentwicklung

Ausgeprägte Dystrophie und Wachstumsrückstand seit der Neugeborenenzeit. Länge und Gewicht lagen stets deutlich unterhalb der 3.Perzentile (vgl. Abb.5, S.88).

2.3.1.4.2. Zahnentwicklung

Erste Zähne mit 7 Monaten.

2.3.1.4.3. Statomotorische Entwicklung

Im Alter von 3 Jahren erstes Laufen mit Unterstützung (s. auch 2.3.1.4.4.).

2.3.1.4.4. Psychisch-geistige Entwicklung

Erste Worte mit 2 Jahren. Das sensomotorische Entwicklungsgitter nach KIPHARD im Alter von 4 Jahren zeigte einen deutlichen Entwicklungsrückstand:

Optische Wahrnehmung: EA ca. 2,6 Jahre

Handgeschick: EA ca. 3,0 Jahre

Körperkontrolle: EA ca. 1,2 Jahre

Akustische Wahrnehmung: EA ca. 2,8 Jahre

Sprache: EA ca. 1,6 Jahre (EA = Entwicklungsalter).

2.3.1.5. Bisherige stationäre Behandlungen

In der Säuglingszeit stationäre Behandlungen in der Universitätskinderklinik Erlangen. Im 3. und 4. Lebensjahr mehrfache stationäre Klinikeinweisungen in das Städtische Marienkrankenhaus Amberg wegen Anämie, rezidivierenden Enteritiden, Bronchitiden, Blutungen aus Nase, Mund, Ohren und Darm. Von Januar 1980 bis zum Tod im Januar 1981 im Alter von 4 9/12 Jahren befand sich das Kind fast ständig in stationärer Behandlung der Universitätskinderklinik Erlangen.

2.3.2. Untersuchungsbefunde im Verlauf

2.3.2.1. Lebersymptomatik

2.3.2.1.1. Klinische Befunde

Seit Geburt unverändert anhaltender ausgeprägter Ikterus. Sklerenikterus fiel ab dem Alter von 2 Monaten auf.

Stühle in der Säuglingszeit stets acholisch, in den folgenden Jahren zeitweise leicht gefärbt.

Die Leber war im Alter von 2 Monaten 2cm, mit 9 Monaten 5cm unter dem rechten Rippenbogen zu tasten. Im weiteren Verlauf Leberrand zwischen 2 und 4 QF unterhalb des rechten Rippenbogens.

Zunehmende Splenomegalie seit dem Alter von 9 Monaten. Anfangs Milz 2cm unterhalb des linken Rippenbogens, seit

Mitte des 4. Lebensjahres bis ins kleine Becken reichend.

Ab dem 4. Lebensjahr zunehmend meteoristisch vorgewölbt
Abdomen und vermehrte Venenzeichnung im Bereich des Bauches.

Pruritus fiel im Alter von 2 Jahren auf und blieb meist in starker Ausprägung bestehen. Aufgrund des Juckreizes zahlreiche zum Teil blutende Kratzstellen. Ekzematöse Hautveränderungen vorwiegend im Bereich der Extremitäten.

2.3.2.1.2. Laborbefunde (vgl. Abb. 10, S. 93)

Das Gesamtbilirubin im Serum stieg im Alter von 2 bis 10 Monaten von 9,5 mg% (davon 8,6 direkt) auf 14,4 mg% (davon 10,1 direkt) an. Weiterer Anstieg des Gesamtbilirubinspiegels ab dem 3. Lebensjahr auf extrem erhöhte Werte bis zu 40 mg%. Der letzte Bilirubinwert im Alter von 4 8/12 Jahren betrug 44,3 mg% bei 30,4 direktem und 13,9 indirektem Bilirubin.

Die Serumtransaminasen schwankten um Werte für die GOT zwischen 148 und 265 U/l, für die GPT zwischen 79 und 340 U/l, gemessen im Zeitraum von 2 Monaten bis 4 8/12 Jahren.

Bei der Bestimmung der Gamma-GTP und der alkalischen Phosphatase fielen lediglich im 1. Lebensjahr stark erhöhte Aktivitäten auf bei maximaler Erhöhung mit 10 Monaten (Gamma-GTP 1780 U/l, zuvor zwischen 400 und 970, alkalische Phosphatase 2970 U/l, zuvor zwischen 825 und 1155). In der Folgezeit Rückgang der Werte für die Gamma-GTP, ab dem 4. Lebensjahr geringfügig erhöhte Werte um 50 U/l. Die Verlaufskontrollen der alkalischen Phosphatase zeigten ab 2 6/12 Jahren Werte um 200 U/l.

Cholinesterase stark erniedrigt im Alter von 4 Jahren (214 U/l) und bei Kontrolle nach 7 Monaten (754 U/l).

Die Untersuchungen der Blutlipide im Alter von 2 Monaten ergaben einen Cholesterinspiegel von 317 mg% und einen Triglyzeridspiegel von 141 mg%, was zusammen mit dem Befund der Lipidelektrophorese einer Hyperlipoproteinämie vom Typ IIa nach FREDERICKSON entsprach. Im 1. Lebensjahr weiterhin mäßig erhöhte Cholesterinkonzentrationen. Ab dem Alter von 3 10/12 Jahren wurden keine erhöhten Werte für Cholesterin und Triglyzeride mehr gefunden.

Die Vitaminbestimmungen im Alter von 4 Jahren zeigten verminderte Serumspiegel für Vitamin E (0,3 mg%) und Carotin (23 µg%); Vitamin A einschließlich Carotin (79 IE/dl) und Vitamin D (6,9 µg/l) lagen im Normbereich. Vitamin D-Kontrollen nach 1 und 2 Monaten 19 µg/l.

Seit dem Alter von 9 Monaten bekannte Gerinnungsstörung mit erniedrigten Quickwerten von 40 bis 60 % bei normaler PTT und Thrombinzeit. Im Alter von 4 Jahren waren folgende Befunde pathologisch: Quickwert 45 %, PTT 63 sec, TEG mit $r = 15$ min, $k = 5$ min, ME 72, Verminderung der leberabhängigen Gerinnungsfaktoren II (60 %), V (45 %), IX (50 %) sowie Faktor VII-Verminderung (60 %).

Bei der Eiweißelektrophorese mit 3 10/12 und 4 3/12 Jahren lagen die Werte im Bereich der Norm.

Die Immunglobulinbestimmung im Alter von 4 3/12 Jahren ergab erhöhte Werte für IgA (212 mg%) und IgM (399 mg%) bei normalem IgG (971 mg%). Bei Kontrolle nach 3 Monaten unauffällige Werte.

Der Serumeisenspiegel war Ende des 4. Lebensjahres auf 49 µg% erniedrigt, bei nochmaliger Bestimmung mit 4 3/12 Jahren mit 61 µg% im unteren Normbereich.

Somatomedin im Serum im Alter von 4 3/12 Jahren 0,338 E.

Im Blutbild wurde stets eine Anämie mit Hb um 9 g% und Erythrozyten um 3 Mill/cm^3 nachgewiesen.

Weitere Untersuchungsbefunde:

Leber-Milz-Szintigraphie im Februar 1980: Leber insgesamt unauffällig, ohne umschriebene Raffungsdefekte; exzessive Milzvergrößerung.

Leber-Milz-Szintigraphie im November 1980: Leber im Größennormbereich. Aktivitätseinlagerung homogen. Milz mit einem größten Längsdurchmesser von 14cm stark vergrößert.

Ösophaguspassagen im Januar 1977 und im Februar 1980: kein Anhalt für Ösophagusvarizen.

2.3.2.1.3. Histologische Befunde

Keilexzision der Leber

(Laparotomie* in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen auf Veranlassung der Universitätskinderklinik Erlangen im Alter von 3 Monaten):

Die Leberepithelien zeigen eine meist zentral betonte feinwabige Schwellung des Zytoplasmas, das zumeist am Gallepol der Epithelien kondensiert ist. In den Epithelien findet sich reichlich bis massenhaft grobscholliges Gallenpigment. In den Canaliculi sieht man ausgedehnte Gallenthromben, bisweilen sind die angrenzenden Leberzellen rosettenartig angeordnet. Vielfach fedrige Degeneration der Leberzellen und Einzelzellnekrosen, die von Granulozyten und auch Sternzellen abgeräumt werden. Gallenthromben gelangen dann in den extrazellulären und Dissé'schen Raum.

*Die intraoperativ angefertigte Cholangiographie zeigte einen normalen Ductus cysticus, einen normalen Ductus hepaticus und einen normalen Ductus choledochus.

In den portalen Dreiecken finden sich regelhafte Blutgefäße sowie auch immer wieder Gallengänge, die teilweise auch Gallethromben enthalten. Geringgradige Faservermehrung der Portalfelder sowie entzündliches Infiltrat (Rundzellen und auch Granulozyten).

Beurteilung:

Posthepatozellulärer Ikterus: Massive läppchenzentral betonte Cholestase infolge eines Abflußhindernisses im ableitenden Gallensystem. Geringe portale Faservermehrung und reaktive Cholangiolitis.

Stanzbiopsie der Leber

(Laparoskopie* in der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen auf Veranlassung der Universitätskinderklinik Erlangen im Alter von 4 Jahren):

Vielfach hydropische Schwellung der Leberepithelien mit scholliger Veränderung des Zytoplasmas, selten sog. fedrige Degeneration der Epithelien. Betont in der Läppchen-peripherie mäßige Cholestase mit fein- bis grobscholligem intrazellulärem Gallepigment, daneben auch einzelne Gallethromben in den Canaliculi. Stellenweise lytische und acidophile Einzelzellnekrosen, deutliche Vermehrung der Sternzellen, die zuweilen zu kleinen Knötchen zusammengelagert sind. Kräftige Faservermehrung der Portalfelder mit Auslaufen feiner Faserzüge in das angrenzende Leberparenchym, daneben mäßiges, unscharf begrenztes, rundzelliges Infiltrat. Reichlich Ductuli sowie auch größere Ductus, die von konzentrischen Faserzügen umgeben sind. Regelhafte Blutgefäße.

* Bei der in der gleichen Narkose durchgeführten Ösophago-Gastro-Bulboskopie konnten Ösophagus- und Fundusvarizen ausgeschlossen werden.

Beurteilung:

Posthepatozellulärer Ikterus: Mäßig peripher betonte Cholestase. Geringe portale und intermediäre-perilobuläre Fibrose.

Im Vergleich zum Vorbefund (Leber-Keilexzision im Alter von 3 Monaten) Rückgang der Cholestase, jedoch Zunahme der Fibrose.

Sektionsbefund der Leber

(im Alter von 4 9/12 Jahren):

Die Leber wiegt 720 g, ist massiv grün verfärbt und zeigt eine leicht höckrige Oberfläche. 70 x 40 mm breite Verwachsungen der Leber Vorderfläche mit der Bauchwand im Bereich des Ligamentum falciforme. Ausgedehnte alte Verwachsungen der Leber Unterfläche. 20 x 5 mm im Durchmesser große Gallenblase mit reichlich grünlicher Gallenflüssigkeit. 15 mm langer hypoplastischer, maximal 0,5 mm weiter Ductus cysticus. 24 mm langer Ductus choledochus mit maximalem Lumen von 1 mm. Fadendünner, kaum aufschneidbarer Ductus hepaticus.

Histologie:

Beginnende, sekundär biliäre Zirrhose mit teilweise breiten, zellarmen Bindegewebszügen, Ausbildung von Pseudolobuli, pseudocanaliculäre Transformation von Leberepithelien, massive Cholestase, ausgedehnte Leberepithelnekrosen.

2.3.2.2. Kardiovaskuläre Symptomatik

Im Alter von 9 Wochen fiel ein Systolikum Grad 3/6 links parasternal auf, das in der Folgezeit auch mit Fortleitung über den gesamten Thorax auszukultieren war. Periphere Pulse gut tastbar. Im 4. Lebensjahr beginnende Trommelschlegelfingerbildung. Wiederholte EKG - Kontrollen zeigten

keine pathologischen Kammerhypertrophiezeichen. Letztes Phonokardiogramm im Alter von 4 8/12 Jahren: Proto-meso-systolisches, spindelförmiges Geräusch von mittlerer Amplitude. Beide Herztöne von höherer Amplitude. Röntgenologisch breit aufgelagertes Herz im oberen Größennormbereich.

2.3.2.3. Morphologische Anomalien (vgl. Abb.27 u. 28, S.101)

Kraniofaziale Dysmorphien: Greisenhaft wirkendes Gesicht mit Balkonstirn, breiter Nasenwurzel, tiefliegenden Augen und betontem Kinn. - Die sehr mageren Extremitäten kontrastierten zu dem aufgetriebenen Abdomen.

2.3.2.4. Anomalien der Haut und der Haare

Trocken schuppende, verdickte Haut besonders an den unteren Extremitäten und im Gesäßbereich während der gesamten Beobachtungsdauer. Kopfbehaarung spärlich.

2.3.2.5. Augenanomalien

Leichter Mikrophthalmus, Korektopie, Embryontoxon posterius, Xanthomatosis retinae.

2.3.2.6. Nierenanomalien

Diesbezüglich wurden keine Untersuchungen vorgenommen.

2.3.2.7. Äußeres Genitale

Genitale männlich infantil. Im Alter von 4 Jahren linker

Hoden erbsgroß, rechter Hoden linsengroß. Penis unauffällig.

2.3.2.8. Skelettveränderungen

Ossifikationsrückstand von 2 Jahren im Alter von 3 9/12 Jahren. Leichte Osteoporose.

2.3.2.9. Sonstige Befunde

Seit Ende des 1. Lebensjahres rezidivierende Bronchitiden und Otitiden, häufig Nasenbluten und blutige Stühle. Im Alter von 4 Jahren Oberschenkelfraktur links, die wegen mangelnder Kallusbildung operativ versorgt wurde. Seit dem Alter von 4 5/12 Jahren Obstipationsbeschwerden.

2.3.3. Therapie und deren Einfluß auf den Verlauf (vgl. Abb.10, S.93)

Unter 10tägiger Urbason^R-Therapie im Alter von 2 Monaten wegen Ikterus Anstieg des Gesamtbilirubins im Serum von 9,5 auf 11,8 mg%. Auch die Gabe von Phenobarbital (3 x 1 Luminalette^R pro die) im Alter von 9 Monaten brachte keine Besserung. Regelmäßige ADEK-Falk^R-Injektionen seit diesem Zeitpunkt. Der Serumcholesterinspiegel sank auf normale Werte. Unter zusätzlicher Vitamin D-Substitution (Delakmin^R 2000) ab dem Alter von 4 Jahren Anstieg des Vitamin D-Spiegels von 6,9 auf 19 ug/l innerhalb eines Monats. Die Cholestyraminmedikation, die mit 3 9/12 Jahren eingeleitet wurde, konnte wegen Erbrechens im Zusammenhang mit der Einnahme nicht regelmäßig genommen werden. Weiterer Anstieg des Bilirubinspiegels im letzten Lebensjahr von 25 mg% auf Werte über 40 mg%. Der starke Juckreiz konnte mit Fenistil^R kaum beeinflusst werden.

Die Ernährung erfolgte mit MCT-Zusatz.

Ansonsten häufig Bluttransfusionen wegen der Anämie; Bifiteral^R und Obstinol^R mild zur Stuhlregulierung, zudem regelmäßig Darmrohre und Einläufe.

2.3.4. Verlauf des letzten stationären Aufenthaltes

Wiederaufnahme am 11.11.1980 wegen erneuter Teerstühle. Rektoskopisch ergab sich kein Anhalt für eine Blutungsquelle. Im Anschluß Entwicklung einer Sepsis durch Staphylococcus aureus (Antibiose mit Optocillin^R, dann Hemogamma^R). Wegen zunehmenden Hb-Abfalls auf 5,6 g% und Hypoprothrombinämie wurden wiederholt Erythrozytenkonzentrate und Gerinnungsfaktoren (Prothrombin-Konzentrat) transfundiert. Auftreten petechialer Blutungen am Bauch und an der Brust. Massive Zunahme des Bauchumfanges. Mitte Dezember 1980 beginnende Niereninsuffizienz (Harnstoff N 126 mg%, Kreatinin 30 mg%). Ende Dezember 1980 trat noch eine interstitielle Pneumonie auf. Rasch zunehmende Verschlechterung des klinischen Bildes. Erneut massive Darmblutungen. Zuletzt Schock. Exitus letalis am 3.1.1981.

Sektionsbefund (Lebersektionsbefund s. oben):

Leberzellversagen: Massiver Ikterus, cholämische Nephrose und Myokardose.

Produktionskoagulopathie: Ausgedehnte Sugillationen und Ekchymosen des Integuments mit Betonung des Thorax und der Extremitäten, diffuse Magenschleimhautblutungen, massenhaft flüssiges Blut im Magen und im proximalen Dünndarm.

3. Zusammenstellung der wesentlichen Befunde
bei den 5 Patienten mit Arteriohepatischer Dysplasie
(vgl. Tab.3 u. 4, S.62-67)

Die Längen- und Gewichtsentwicklung war bei allen 5 Patienten verzögert; das Längenwachstum verlief meist unterhalb der 3.Perzentile, die Gewichtszunahme etwa entlang der 3.Perzentile.

Auftreten und Ausprägung der hepatobiliären Symptome und Befunde variierten im Krankheitsverlauf erheblich. Dabei waren in der Säuglingszeit Ikterus, acholische Stühle und Hepatomegalie stets in deutlicher Ausprägung vorhanden, später bestand meist ein heftiger Juckreiz. Im Verlauf wechselnd ausgeprägt war die Splenomegalie. Bei 2 Patienten (J.Gl., D.Gr.) wurden ab Ende des 1. bzw. Anfang des 2.Lebensjahres Xanthome beobachtet. Die Bilirubinerhöhung - am stärksten ausgeprägt in der frühen Säuglingszeit - ging meistens bereits in den ersten beiden Lebensjahren zurück, bei einem Patienten (B.T.) allerdings weiterer Anstieg des Bilirubins bis zuletzt über 40 mg% im 5.Lebensjahr. Die Fermente (GOT, GPT, Gamma-GTP, AP) zeigten ganz unterschiedlich erhöhte Aktivitäten, sowohl im Verlauf als auch von Patient zu Patient, wobei zwischenzeitlich auch Normalwerte gemessen werden konnten. Eine Hypercholesterinämie, die sich mit zunehmendem Alter meist vollständig zurückbildete, fand sich bei allen 5 Patienten, bei 2 Patienten (C.F., J.Gl.) waren zusätzlich die Triglyzeride im Blut erhöht entsprechend einer Hyperlipoproteinämie Typ IIa bzw. Typ IIb nach FREDERICKSON. Erhöhte Serumgallensäurenspiegel fanden sich bei 3 Patienten, erniedrigte Somatomedinwerte bei 2 Patienten; das Kind, das im Alter von 4 9/12 Jahren verstarb, hatte schwere Gerinnungsstörungen. In 4 Fällen liegen histologische Befunde vor (s. Tab.4, S.66). Die ersten Biopsien im Alter von 2 bis 3 Monaten zeigten bei allen 4 Patienten eine

massive Cholestase, einmal (Pat. C.F.) wurde eine intrahepatische Gallengangshypoplasie diagnostiziert; bei Kontrollen war bei 2 Patienten (J.Gl., D.Gr.) im 2.Lebensjahr ein Rückgang der Cholestase zu verzeichnen, in einem Fall (Pat. C.F.) war die Cholestase bei letzter Kontrolle mit 5 Jahren unverändert stark nachweisbar, bei dem verstorbenen Patienten (B.T.) ergab die Sektion den Beginn einer sekundär biliären Zirrhose. Eine Hypoplasie der extrahepatischen Gallengänge wurde bei 4 Patienten durch Laparotomie festgestellt; dabei wurde in 2 Fällen (Pat. J.Gl., D.Gr.) die Diagnose durch Cholangiographie, in einem Fall (Pat. R.Z.) durch Inspektion und Sondierung bestätigt, in einem weiteren Fall (Pat. B.T.) fand sich ein normales Cholangiogramm im Alter von 3 Monaten, bei Sektion wurde jedoch eine ausgeprägte Hypoplasie der extrahepatischen Gallengänge nachgewiesen. In 2 Fällen (Pat. D.Gr., R.Z.) wurden Anastomosen angelegt, ohne daß jedoch der Krankheitsverlauf entscheidend beeinflußt werden konnte. In einem Fall (Pat. C.F.) stellten sich im intraoperativen Cholangiogramm die extrahepatischen Gallenwege regelrecht dar.

Periphere Pulmonalstenosen wurden bei einer Patientin (R.Z.) durch Herzkatheteruntersuchung, bei den übrigen Patienten nach dem Auskultationsbefund (Systolikum parasternal und peripher über dem Thorax) diagnostiziert; Beschwerden vonseiten des Herzens bestanden bei diesen Patienten nicht.

Typische Fazies mit vorgewölbter Stirn, breiter Nasenwurzel, tiefliegenden Augen und kleinem prominentem Kinn sowie ein auffälliger Habitus mit dünnen Extremitäten und Fettansammlung im Bereich des Stammes waren bei allen Patienten vorhanden (vgl. Abb.11-28, S.94-101); die Ähnlichkeit der Patienten untereinander ist größer als die zu ihren Geschwistern. Mit zunehmendem Alter kann man außerdem eine deutlichere Ausprägung der fazialen Dysmorphien beobachten (vgl. Abbildungen der Patienten im verschiedenem Alter).

Auffällige Augenbefunde waren: Xanthomatosis retinae (4mal), Embryontoxon posterius (3mal), Korektomie (2mal), Dysgeneses mesodermalis corneae et iridis nach RIEGER (1mal), atypische Gefäßaufteilung am Fundus und dunkle Funduspigmentierungen (1mal), Mikrophthalmus (1mal), Fundus hyperlipämicus (1mal).

Trockene Haut und trockenes, dünnes Kopfhair fielen bei allen Patienten auf.

Skelettanomalien (mediane Bogenspalte des 1. Kreuzbeinwirbels, Verkürzung der Ulna, Beckenformanomalie, Hyperlordose) fanden sich bei 2 Patienten (C.F., R.Z.); außerdem wurde bei einer anderen Patientin (D.Gr.) eine Rachitis in schwerer Ausprägung gesehen.

Die sexuelle Entwicklung war bei 3 Patienten (J.Gl., R.Z., B.T.) verzögert; geistige Retardierung wurde bei 2 Patienten (R.Z., B.T.) beobachtet.

Nierenanomalien konnten bei 3 diesbezüglich untersuchten Patienten nicht festgestellt werden.

Die Untersuchung bei den Eltern und Geschwistern der Patienten auf Symptome im Sinne der AHD ergab in 3 Fällen Hinweise auf diese Erkrankung. In einem Fall (Pat. R.Z.) wurde bei einem im Alter von 2 Monaten verstorbenen Bruder eine partielle Atresie des Ductus choledochus durch Sektion nachgewiesen, ein weiterer Bruder verstarb mit 3 oder 4 Wochen an Ikterus prolongatus; in einem anderen Fall (Pat. C.F.) zeigte die Mutter eine Irisdysplasie, Kammerwinkelanomalie und Xanthomatosis retinae; der Vater eines weiteren Patienten (J.Gl.) wies hyperlipämische Augenveränderungen auf bei einer Hyperlipoproteinämie Typ IV nach FREDERICKSON. Das bei der Mutter dieses Patienten festgestellte Gerontoxon ist aufgrund fehlender anderer Symptome (erhöhte Blutlipide, hepatobiliäre oder kardiovaskuläre Symptome) und des relativ

häufigen Vorkommens in der Durchschnittsbevölkerung eher nicht als Teilsymptom der AHD zu werten.

Tab.3: Symptomenübersicht über 5 in der Universitätskinderklinik Erlangen diagnostizierten Patienten mit AHD

	Pat. C.F.	Pat. J.Gl.
Längenentwickl. Gewichtsentwickl.	<3.Perz. 3.Perz.	} um 3.Perz.
-----*		
Hepatobiliäre Befunde:		
Ikterus	Beg.: 1.Leb.-Tage, schubweiser Verl.	Beg.: kurz pp., bes. in den 1.Leb.-Mon.
Acholische Stühle	ab 3 Mon., im Verl. wechselnd	als Neugeb.
Hepatomegalie	ab 4.Leb.-Mon. zunehmend, ab 3.Leb.-Jahr wechselnd stark	im Verl. variabel, zuletzt ∅
Splenomegalie	spätes Klein- kindesalter, dann variabel	bis Ende des 3.Leb.-Jahres
Pruritus	1.-4.Leb.-Jahr	1.Leb.-Jahr, all- mährl. nachlassend
Xanthome	∅	seit 1.Leb.-Jahr, meist stark aus- geprägt

Serumbefunde:		
Gesamtbilirubin**	im Verl. wechselnd↑ (max. 15,3 mg%)	↑↑(1.Trimenon)→(↑) (max. 20,8 mg%)
GOT, GPT, γ-GTP, AP	im Verl. wechselnd↑	im Verl. wechselnd↑
Lipidelektrophorese	Typ IIb → ∅	Typ II → Typ IV
Gallensäuren	↑↑↑(Gesamt-G.)	↑(einzelne G.)
Somatomedin	↓	n.u.
Gerinnung	unauffällig	unauffällig

Pat. D.Gr.	Pat. R.Z.	Pat. B.T.
<3.Perz. zunächst 3.Perz., dann 10.Perz.	} <3.Perz.	} <<3.Perz.
Beg.: 3.Wo. pp., im 2.Leb.-Jahr nachlassend als Säugl. im Verl. variabel zuletzt $\emptyset$ im Verl. variabel, zuletzt $\emptyset$ 2.Leb.-Jahr, im Verl. nachlassend seit 2.Leb.-Jahr, im Verl. variabel	Beg.: 3.Leb.-Tag, Rückgang in den 1.Leb.-Mon. frühe Säugl.-zeit als Säugl. $\emptyset$ $\emptyset$ $\emptyset$	Beg.: pp., im Verl. anhaltend als Säugl., später wechselnd im Verl. variabel ab 9 Mon. zunehmend ab 2 Jahre, meist stark ausgeprägt $\emptyset$
$\uparrow\uparrow(1.\text{Leb.}-\text{Jahr})\rightarrow(\uparrow)$ (max. 14,3 mg%) GOT, GPT im Verl. wechselnd $\uparrow$, g-GTP, AP stets $\uparrow\uparrow$ Typ IIa $\uparrow(\text{Gesamt-G.})$ n.u. unauffällig	$\uparrow(1.\text{Trimenon})\rightarrow(\uparrow)$ (max. 10,3 mg%) GOT, GPT $\uparrow\rightarrow(\uparrow)$ g-GTP, AP $\uparrow\uparrow(15\text{ J.})$ Typ IIa n.u. n.u. unauffällig	$\uparrow\uparrow\rightarrow\uparrow\uparrow\uparrow$ (max. 44,3 mg%) im Verl. wechselnd $\uparrow$ Typ IIa $\rightarrow \emptyset$ n.u. $\downarrow$ pathologisch

Tab.3: Fortsetzung

	Pat. C.F.	Pat. J.Gl.
Kardiovaskuläre Befunde:		
Auskultation parasternal/peripher	3/6 / 3/6	3/6 / 3/6
Re.-Hypertr. im EKG	∅	+ → (+)
Herzkatheter, Angiographie	n.u.	n.u.
Insuffizienzzeichen	∅	∅
Typische Fazies	+	+
Augenanomalien	Xanthomat. retinae	Xanthomat. retinae, Embryontoxon post., Korektomie, Dysgeneses mesodermalis corneae et iridis nach RIEGER
Haut- und Haar-anomalien	Bei allen Patienten fiel	
Skelettanomalien	mediane Bogen- spalte d. 1.Kreuz- beinwirbels	∅
Hypogenitalismus	∅	11 Jahre: vermind. Hoden- volumen, kleiner Penis
Geist. Retardierung	∅	∅
Nierenanomalien	∅	n.u.
Familiäres Vorkommen	Mutter: Iris- dysplasie, Kammer- winkel-anomalie, Xanthomat. retinae	Vater: Hyperlipämia retinalis bei Hy- perlipoproteinämie Typ IV (Mutter:Gerontoxon)

* Morpholog. Befunde der Leber und der Gallengänge s. Tab.4

** Hyperbilirubinämie vorwiegend bedingt durch Erhöhung des direkt reagierenden Bilirubins

Pat. D.Gr.	Pat. R.Z.	Pat. B.T.
3/6 / 3/6 ø n.u. ø	3/6 / 3/6 (+) Δp (Pulm.art.) = 20 mmHg, multiple per. Pulmonalsten. ø	3/6 / 3/6 ø n.u. ø
+	+	+
Xanthomat. retinae, Embryontoxon post., Fundus hyper- lipämicus	Atyp. Gefäßauf- teilung am Fundus, dunkle Fundus- pigmentierungen	Xanthomat. retinae, Embryontoxon post., Korektopie, Mikrophthalmus

trockene Haut und trockenes, dünnes Kopfhhaar auf.

(schwere Rachitis)	Verkürzung d. Ulna, Hyperlordosierung, Beckenformanomalie	ø
ø	16 6/12 Jahre: fehlende Pubertätszeichen	4 Jahre: vermind. Hoden- volumen
ø	+	+
ø	ø	n.u.
ø	1 Bruder (♂): par- tielle Atresie d. Dct. choledochus 1 Bruder mit 3-4 Wo an Ikt.prol. verst.	ø

Abkürzungen: pp. = postpartal
n.u. = nicht untersucht
Verl. = Verlauf
Ikt.prol. = Ikterus prolongatus

Tab.4: Morphologische Befunde der Leber und der Gallengänge

Pat.	Stanzbiopsie/Keilexzision der Leber: Histologischer Befund	Laparotomie: Hypoplasie d. extrahep. Gg.
C.F.	3/12 J.: Ausgeprägte Cholestase, Konfluenzriesenzellen und Einzelzellnekrosen. Hypo- plasie der intrahepati- schen Gallengänge.	
	5/12 J.: Massive Cholestase. "Riesenzellhepatitis". Hypoplasie der intra- hepatischen Gallengänge.	Ø
	5 J.: Kräftige Cholestase, Ein- zelzellnekrosen. Intra- hepatische Hypoplasie der kleinen Gallengänge.	
J.Gl.	2/12 J.: Massive läppchenzentral betonte Cholestase. Reak- tive Cholangiolitis.	+
	1 8/12 J.: Geringfügige läppchenperi- phere Cholestase. Begin- nende Fibrose der Portal- felder mit Übergreifen auf die Läppchenperipherie.	
D.Gr.	2/12 J.: Kräftige, diffuse Chole- stase. Reichlich Leber- epithelnekrosen. Mäßige reaktive Cholangiolitis. Fragliche Hypoplasie der kleinen intrahepatischen Gallengänge.	
	1 3/12 J.: Geringgradige Cholestase sowie portale Faserver- mehrung mit Übergang in intermediäre-perilobuläre Fibrose. Fragliche Hypo- plasie der intrahepati- schen Gallengänge.	+ Cholezysto- jejunostomie

Tab.4: Fortsetzung

Pat.	Stanzbiopsie/Keilexzision der Leber: Histologischer Befund	Laparotomie: Hypoplasie d. extrahep. Gg.
R.Z.	4/12 J.: Keine Angaben.	+ Cholezysto- duodenostomie
B.T.	3/12 J.: Massive läppchenzentral betonte Cholestase. Geringe portale Faserver- mehrung und reaktive Cholangiolitis.	Ø
	4 J.: Mäßige peripher betonte Cholestase. Geringe portale und intermediäre- perilobuläre Fibrose.	
	4 9/12 J.: Sektion: Beginnende, sekundär biliäre Zirrhose.	+

DISKUSSION

1. Vergleich der Befunde bei unseren Patienten mit den Literaturdaten

Insgesamt sind in der Literatur 54 Fälle von AHD dokumentiert (Literaturzusammenfassung GROSSE 1979 ergänzt durch RIELY et al. 1979).

Hepatobiliäre Befunde:

In 40 Fällen, bei denen Angaben zur Leberhistologie vorhanden waren, wurde eine intrahepatische Gallengangshypoplasie beschrieben. ALAGILLE et al. (1975) fanden auch bei wiederholten Untersuchungen bei gleichen Patienten keine Zunahme der Anzahl der Gallengänge; bei 2 verstorbenen Patienten wurde das nahezu völlige Fehlen der kleinen intrahepatischen Gallengänge in der gesamten Leber nachgewiesen. POKORNY et al. (1976) berichteten über einen Fall von "stationärer biliärer Zirrhose"; verschiedene Autoren fanden in 14 Fällen geringe Fibrosen, gelegentlich Riesenzellen. Bei 11 der 40 Fälle wurde zusätzlich über eine extrahepatische Gallengangshypoplasie berichtet.

Die histologischen Untersuchungsbefunde bei 4 unserer Patienten zeigen kein einheitliches Bild. Lediglich bei einem Fall (Pat. C.F.) ist der Terminus "intrahepatische Hypoplasie der kleinen Gallengänge" zutreffend. Kennzeichnend ist hier das Fehlen der Ductus in allen Biopsien, kleine Ductuli waren in den ersten beiden Biopsien zunächst nachweisbar. Diese kleinsten Abkömmlinge der Gallengänge haben sich möglicherweise zurückgebildet. Bei den 3 weiteren Fällen fand sich in den ersten Biopsien eine massive Cholestase, ein Ödem der Portalfelder, eine reaktive Cholangiolitis und Einzelzellnekrosen infolge der Toxizität

der in das Bindegewebe der Portalfelder übergetretenen Galle. Da die Gallengänge nicht vermindert sind (bei Pat. D.Gr. nicht sicher ausschließbar), liegt wahrscheinlich eine Stenose im Bereich der ableitenden Gallenwege jenseits des entnommenen Gewebes der Cholestase zugrunde. Dieses Abflußhindernis muß nicht extrahepatisch zu suchen sein, sondern kann auch noch intrahepatisch vor dem Leberhilus gelegen sein. Aufgrund der Entwicklung einer sekundär biliären Zirrhose bei dem verstorbenen Patienten B.T. muß darüberhinaus ein weitgehender Verschuß der großen, noch intrahepatisch gelegenen Gallenwege angenommen werden. Die - oben beschriebene - ausgeprägte Cholestase in den ersten Biopsien war bei 2 Fällen (Pat. J.Gl., B.T.) läppchenzentral betont, bei einem Fall (Pat. D.Gr.) eher diffus nachweisbar. Dies mag eine Frage des Zeitpunkts der Biopsie sein, da die Cholestase meist zentral beginnt, um sich später diffus bzw. in der Peripherie einzustellen. Im Zeitverlauf war bei allen Fällen ein Rückgang der zuletzt läppchenperipheren Cholestase und eine Fibrosierung der ödematösen Portalfelder infolge der Wirkung der in die Lymphräume gelangenden Galle zu verzeichnen. Als Erklärung für diesen Rückgang wäre eine Nachreifung der ableitenden Gallenwege vorstellbar. Zusammenfassend zeigen die histologischen Befunde unserer Patienten, daß als Ursache der intrahepatischen Cholestase bei Patienten mit AHD nicht immer eine zahlenmäßige Verminderung der Gallengänge zu finden ist, sondern daß auch eine qualitative Unterentwicklung der großen intrahepatischen Gallengänge beteiligt sein kann. Nach den Literaturberichten entwickeln sich bei Patienten mit AHD keine Leberzirrhosen; wie der Verlauf aber bei einem unserer Patienten (B.T.) zeigt, kann sich bei der AHD doch eine Zirrhose entwickeln und zum Tode führen. Eine zusätzliche Hypoplasie der extrahepatischen Gallengänge wurde bei 3 Patienten (J.Gl., D.Gr., R.Z.) durch intraoperative Cholangiographie bzw. Sondierung, bei einem Patienten (B.T.) durch Sektion nachgewiesen. Allerdings

ergab bei dem letzteren Fall das intraoperative Cholangiogramm im Alter von 3 Monaten normale Verhältnisse der extrahepatischen Gallengänge, so daß eine sekundäre Entwicklung der extrahepatischen Gallengangshypoplasie angenommen werden muß. Auch LÜDERS (1974) wies auf diese Erklärungsmöglichkeit hin.

Beim Vergleich der hepatobiliären Symptomatik läßt sich eine große Übereinstimmung der verschiedenen Autoren mit unseren Befunden feststellen, wobei Auftreten und Ausprägung der Symptome im Verlauf sehr variabel sein können. In der frühen Säuglingszeit bestand bei den meisten Patienten klinisch die Verdachtsdiagnose einer neonatalen Hepatitis oder Gallengangsatresie; fast immer waren Symptome des behinderten Galleabflusses (Ikterus, acholische Stühle) und Hepatomegalie vorhanden. In den ersten Lebensjahren entwickelte sich häufig eine Splenomegalie, meist trat ein Pruritus auf. In 4 Fällen (ALAGILLE et al. 1975, EXSS und ROTHHAUWE 1976, OSSWALD und LÖSER 1977, WATSON und MILLER 1973) und in starker Ausprägung bei einem unserer Patienten (J.Gl.) wurden Xanthome beobachtet, in schwächerer Ausprägung bei einer weiteren Patientin (D.Gr.). Häufig war eine Hypercholesterinämie, manchmal auch eine Hypertriglyceridämie entsprechend dem Muster einer Hyperlipoproteinämie Typ IIa bzw. IIb nach FREDERICKSON vorhanden, wie bei allen unseren Patienten. Mit zunehmendem Alter (meist zwischen dem 4. und 8. Lebensjahr) normalisierten sich die Cholesterin- und Triglyceridspiegel; dagegen verminderten sich die Bilirubinspiegel bereits im Laufe des ersten Lebensjahres. Parallel zum Abfall der Serumlipide bildeten sich die Xanthome zurück; der Juckreiz blieb meist in wechselnder Ausprägung bestehen. Im Verlauf nahmen die klinischen Beschwerden weiterhin ab. Bei denjenigen Patienten, die bisher im Erwachsenenalter untersucht werden konnten (insgesamt 7 Fälle: ALAGILLE et al. 1975, HENRIKSEN et al. 1977, RIELY et al. 1978 und 1979, WATSON und MILLER 1973), gelang der Nachweis der cholestatischen Hepatopathie nur

noch laborchemisch: erhöhte GOT, GPT und Gamma-GTP als Zeichen des chronischen Leberzellschadens, erhöhte alkalische Phosphatase und erhöhte Serumgallensäuren als Ausdruck der fortbestehenden Cholestase. Obwohl keine Verlaufsbestimmungen der Gallensäurenkonzentration im Serum vorliegen, vermuten RIELY et al. (1979) einen Rückgang der Gallensäuren im Blut mit zunehmendem Alter, da sie bei 4 Erwachsenen einen erheblich niedrigeren Gallensäurenspiegel finden konnten als bei einem 2jährigen Kind. Insgesamt wurden bei 12 Fällen die Gallensäuren untersucht (EXSS und ROTHHAUWE 1976, HENRIKSEN et al. 1977, RIELY et al. 1978 und 1979). In Übereinstimmung mit den Befunden bei 3 unserer Patienten (C.F., J.Gl., D.Gr.) ergab sich bei erhöhtem Gesamtgallensäurenspiegel ein normales relatives Verteilungsmuster der einzelnen Gallensäuren. Der Anstieg der Gallensäuren im Blut wird von vielen als Ursache des Pruritus angesehen, HENRIKSEN et al. (1977) konnten dagegen keine direkte Korrelation finden. LÜDERS (1974) vermutet, daß eine bestimmte Gallensäure oder eine gleichzeitig mit den Gallensäuren retinierte unbekannte Substanz Ursache des Juckreizes ist. Wir konnten bei dem Patienten mit dem höchsten Gallensäurenspiegel im Serum (C.F.) gleichzeitig auch den am stärksten ausgeprägten Pruritus von allen 5 Kindern beobachten. Bei einigen Kindern wurde ein Bromsulphaleintest durchgeführt, der durchweg pathologisch ausfiel.

Kardiovaskuläre Befunde:

In der Literatur wurden bei 24 Fällen durch Herzkatheteruntersuchung, bei einem Fall durch Sektion und bei 5 Fällen aufgrund des Auskultationsbefundes periphere Pulmonalstenosen diagnostiziert; bei 17 weiteren Fällen wurde klinisch die Diagnose "Pulmonalstenose" gestellt. Obwohl periphere Pulmonalstenosen charakteristisch für dieses Syndrom sind, hatten nicht alle untersuchten Patienten diese Gefäßveränderungen. Hier wurden mittels Herzkatheteruntersuchung einmal eine Aortenisthmusstenose (ALAGILLE et al. 1975),

einmal eine valvuläre Pulmonalstenose (POKORNY et al. 1976) und einmal ein Ventrikelseptumdefekt (RIELY et al. 1979) gefunden. Als zusätzliche Vitien kamen in 4 Fällen jeweils eine valvuläre Pulmonalstenose (RIELY et al. 1978, WATSON und MILLER 1973), davon einmal außerdem mit Ventrikelseptumdefekt (RIELY et al. 1978), und einmal ein Vorhofseptumdefekt vom Sekundum-Typ (WATSON und MILLER 1973) vor. In unserem Krankengut wurde in einem Fall mit Rechtshypertrophiezeichen im EKG (Pat. R.Z.) die klinische Diagnose periphere Pulmonalstenosen durch Herzkatheteruntersuchung bestätigt. Diese Untersuchung ist in der Regel wegen fehlender klinischer Beeinträchtigung vonseiten des Herzens (Beschwerden wurden lediglich bei Patienten mit anderen zusätzlichen Herzfehlern beobachtet) und wegen der geringen hämodynamischen Bedeutung der peripheren Pulmonalstenosen nicht indiziert. Die Diagnose periphere Pulmonalstenosen läßt sich klinisch relativ sicher stellen durch den typischen Auskultationsbefund.

Morphologische Anomalien:

Die bei unseren Patienten auffallende Fazies mit Prominenz von Stirn und Kinn, tiefliegenden Augen und gerader Nase weist eine große Ähnlichkeit mit den von den verschiedenen Autoren veröffentlichten Bildern auf. Wie auch bei unseren Patienten zu beobachten sahen RIELY et al. (1978 und 1979) mit zunehmendem Alter ihrer Patienten eine deutlichere Ausprägung dieser Charakteristika; als Ursache vermuten sie Vitamin D-Mangel und Fettmalabsorption. Da die typischen Gesichtsveränderungen jedoch schon in der frühen Säuglingszeit erkennbar sind, sind diese Symptome eher als primäre Anomalie im Rahmen des Krankheitsbildes zu deuten (ein Ansatz zur Erklärung dieser als primär anzusehenden Veränderungen wird im Abschnitt Pathogenese und Ätiologie, s. unten, gegeben). Als weitere morphologische Anomalien wurden bei 4 erwachsenen Patienten auffallend kurze Finger durch Verkürzung der distalen Phalangen beschrieben (RIELY

et al. 1979). Ein besonderes Fettverteilungsmuster am Körper wie bei unseren Patienten wurde in den Literaturberichten nicht erwähnt, ist aber - anhand der Abbildungen in der Literatur zu erkennen - häufig vorhanden.

Weitere Befunde:

Minder- oder Kleinwuchs, 38mal in der Literatur angegeben (fehlende Angaben bei den übrigen Fällen) und 5mal bei unseren Patienten beschrieben, ist ein wesentliches Symptom der AHD. Nach HENRIKSEN et al. (1977) besteht eine direkte Korrelation zwischen Ausmaß und Dauer der Leberaffektion und der Wachstumsverzögerung. Auch bei unseren Beobachtungen ist ein solcher Zusammenhang feststellbar. Möglicherweise spielt auch eine Verminderung des Somatomedinserumspiegels eine Rolle, wie dies bei anderen chronischen Lebererkrankungen zu beobachten ist (TAKANO et al. 1977); die bei 2 unserer Patienten bestimmten Somatomedinspiegel im Serum waren vermindert.

Über Augenveränderungen berichteten 3 Autoren (OSSWALD und LÖSER 1977, POKORNY et al. 1976, RIELY et al. 1978 und 1979). Bei insgesamt 7 Fällen dieser Autoren kamen vor: 5mal Embryontoxon posterius, 4mal atypische Netzhautpigmentierungen, 3mal Strabismus, 2mal Katarakt, 2mal Dysgenese des Kammerwinkels und bei einem Fall eine hochgradige Myopie. Bei unseren Patienten wurden in allen 5 Fällen auffällige Augenbefunde erhoben, darunter am häufigsten eine Xanthomatosis retinae und ein Embryontoxon posterius (weitere Befunde s. Tab.3, S.62). Obwohl aus der Literatur nur wenig Fälle mit Augenveränderungen bekannt sind, muß aufgrund unserer Untersuchungsergebnisse ein häufiges Vorkommen solcher Symptome angenommen werden.

In 25 Literaturfällen und in 2 der unseren Fälle (Pat. C.F., R.Z.) wurden Skelettanomalien vorwiegend in Form von Wirbelsäulenfehlbildungen beschrieben. Andere Knochenveränderungen

waren: Verkürzung der distalen Phalangen 4mal und Verkürzung der Ulna 4mal (RIELY et al. 1979, Pat. R.Z.), Knochenbrücke zwischen 2 Rippen 2mal (DUBNER et al. 1979, WATSON und MILLER 1973), Tibiaexostose 2mal (DUBNER et al. 1979, WATSON und MILLER 1973), Femurenostose einmal (OLDIGS und MÜLLER-WIEFEL 1976). Außerdem wurden in einem Fall von WATSON und MILLER (1973) und bei einer unserer Patientinnen (D.Gr.) rachitische Knochenveränderungen gefunden, wobei die stark ausgeprägte Form der Rachitis unserer Patientin möglicherweise auf mehrere Faktoren zurückzuführen ist: Vitamin D-Resorptionsstörung infolge vermindelter Gallesekretion, Vitamin D-Verwertungsstörung aufgrund der geschädigten Leber und möglicherweise auch eine durch die 1 1/2jährige Phenobarbitaltherapie mitverursachte Osteopathie.

Bei den mitgeteilten 16 Fällen mit Hypogenitalismus wurden 6mal ein vermindertes Hodenvolumen (ALAGILLE et al. 1975), 4mal ein Kryptorchismus (EXSS und ROTHHAUWE 1976, POKORNY et al. 1976, WATSON und MILLER 1973), 3mal fehlende Pubertätszeichen bei Mädchen im Alter von 13 bis 15 Jahren (POKORNY et al. 1976) und 3mal eine inkomplette Virilisierung (RIELY et al. 1978 und 1979) beschrieben.

In unserem Krankengut fand sich bei 2 Jungen ein vermindertes Hodenvolumen, ein Mädchen zeigte im Alter von 16 5/12 Jahren noch keine Pubertätsentwicklung. POKORNY et al. (1976) meinen, daß Hypogenitalismus Ausdruck der schweren chronischen Stoffwechselstörung sein kann.

Bezüglich der geistigen Entwicklung liegen nur sehr ungenaue Angaben vor. HENRIKSEN et al. (1977) berichteten in einem Fall über eine erhebliche geistige Retardierung; bei mindestens 15 weiteren Patienten ist eine mäßige geistige Retardierung mit EQ- bzw. IQ-Werten zwischen 60 und 80 anzunehmen.

Ein Mädchen aus unserem Krankengut (R.Z.) hatte einen IQ

von 67, ein weiterer Patient (B.T.) war deutlich retardiert, die restlichen 3 Patienten sind mental normal.

In 3 Fällen aus der Literatur wurde über Nierenmißbildungen berichtet (HENRIKSEN et al. 1977, POKORNY et al. 1976): rechtsseitige Doppelung von Nierenbecken und Ureter, Nierenagenesie rechts und Schrumpfniere rechts. Unsere Untersuchungen ergaben keinen Anhalt für das Vorliegen von Nierenanomalien.

Bei allen unseren Patienten fiel eine trockene Haut und trockenes, dünnes Kopfhaar auf, worüber in der Literatur nur einmal berichtet wird (POKORNY et al. 1976).

Sonstige Literaturbefunde:

Einmal Hypothyreose (RIELY et al. 1978), 3mal Areflexie (RIELY et al. 1979).

Eine Zusammenfassung der für das Krankheitsbild der AHD wichtigen Symptome zeigt abschließend die Tabelle 5.

Tab.5: Symptome bei Arteriohepatischer Dysplasie

Typische Symptome	Fakultative Symptome *	
Periphere Pulmonalstenosen	Skelettanomalien	(27mal)
Intrahepatische Cholestase bzw. Gallengangshypoplasie	Hypogenitalismus	(19mal)
Faziale Dysmorphien	Geistige Retardierung	(18mal)
Minderwuchs (Kleinwuchs)	Auffälligkeiten von Haut und Haaren	(6mal)
Augenveränderungen (12mal) *	Nierenmißbildungen	(3mal)

* In Klammern Anzahl der Fälle aus 54 Literatur- und 5 eigenen Fallberichten, wobei zu berücksichtigen ist, daß nicht in jedem Fall Angaben zu allen aufgelisteten Symptomen vorhanden waren.

2. Differentialdiagnose

Die Cholestase ist das in der Neugeborenen- und frühen Säuglingszeit klinisch und somit differentialdiagnostisch bedeutsamste Symptom. Als Ursachen einer Cholestase in diesem Alter kommen in Frage: prä- oder postnatale Infektionen (Hepatitis B, Röteln, Zytomegalie, Toxoplasmose, Lues), Stoffwechselerkrankungen (Alpha-1-Antitrypsinmangel, Mukoviszidose, hereditäre Fruktoseintoleranz, Galaktosämie, Tyrosinämie), benigne (Summerskill-Walshe-Syndrom) und maligne (Byler-Syndrom) intermittierende Cholestase. Bei den progressiven Formen einer familiären intrahepatischen Cholestase ist der Nachweis von verminderten Gallensäuren im Serum mit abnormen Vorstufen (HANSON et al. 1975, EYSEN et al. 1972) oder auch von erhöhten Gallensäuren mit Anhäufung von toxischen Monohydroxy-Gallensäuren (LINARELLI et al. 1972, WILLIAMS et al. 1972) entscheidend. Bei der AHD finden sich dagegen stets erhöhte Werte für die primären Gallensäuren bei unauffälligem Verteilungsmuster der einzelnen Gallensäuren.

Bezüglich der von den kardiologischen Symptomen her differentialdiagnostisch in Frage kommenden Erkrankungen ist die Abgrenzung eindeutiger: Rötelnembryopathie, Trisomie 18, Williams-Beuren-, Down- und Noonan-Syndrom (Kombinationen von Herzfehlern und fazialen Dysmorphien, eventuell Cholestase) können mit klinischen, virologischen und Chromosomen-Untersuchungen diagnostiziert werden; die Dysmorphien sind typischerweise andersartig gestaltet.

Bei voller Ausprägung der Symptomenkombination von Cholestase, peripheren Pulmonalstenosen und typischen fazialen Dysmorphien ist vom klinischen Bild her die Diagnose AHD auf Anhieb zu stellen. Bei leichteren Verlaufsformen können Augenuntersuchungen weitere Hinweise geben, da die bei AHD

vorhandenen Augenbefunde bei anderen cholestatischen Syndromen bisher nicht beschrieben wurden.

3. Ätiologie

Chromosomenuntersuchungen und Untersuchungen auf exogene Ursachen bei vielen Patienten haben stets zu negativen Ergebnissen geführt. Die Koinzidenz der Diagnosen Pulmonalstenosen und Gallengangsatresie, die beide für sich allein schon recht selten sind (nach WATSON und MILLER 1973: Pulmonalstenosen etwa 1:15.000 Geburten, Gallengangsatresie etwa 1:25.000 Geburten), sowie die beobachtete familiäre Häufung lassen an einen genetischen Defekt denken.

Die Analyse der Familiendaten bei den bisher 59 bekannten Patienten mit AHD zeigt, daß diese Erkrankung autosomal dominant vererbt wird, allerdings mit unterschiedlicher Expressivität und unvollständiger Penetranz: Die 59 Patienten stammen aus 47 Familien, in 20 dieser Familien sind Angaben über weitere Angehörige, die alle typischen Symptome oder einzelne Teilsymptome der AHD aufwiesen, vorhanden. Insgesamt wurden 50 Geschwister und 54 Eltern der Patienten mituntersucht: Bei 6 Geschwistern war das Syndrom ebenfalls vorhanden (4 Fälle bei WATSON und MILLER 1973, 2 Fälle bei ALAGILLE et al. 1975), 13 zeigten Teilsymptome (7 Leberveränderungen, 6 Pulmonalstenosen); bezüglich der Elternuntersuchungen wurde in 15 Familien bei jeweils einem Elternteil 2mal das Vollbild der AHD (je ein Fall bei HENRIKSEN et al. 1977 und RIEFLY et al. 1978) beschrieben, in 13 Fällen fanden sich Teilsymptome des Syndroms.

Diese Zahlen sprechen eher für einen dominanten als

rezessiven Erbgang. Da die Erkrankungshäufigkeit bei beiden Geschlechtern gleich ist (29 weibliche und 30 männliche Patienten) und da eine Vererbung sowohl von der Mutter als auch vom Vater möglich ist (7 Mütter und 8 Väter mit Symptomen), ist ein autosomal dominanter Erbgang anzunehmen. Eine variable Expressivität und unregelmäßige Penetranz müssen aber betont werden.

Wichtig für die genetische Beratung sind deshalb ausgedehntere Familienuntersuchungen als bisher, um krankheits-spezifische Symptome der AHD bei Eltern und Geschwistern auch in schwächerer Ausprägung erkennen zu können.

Insbesondere sollten dabei immer ophthalmologische Untersuchungen, die relativ einfach und ohne größere Belastung für den Untersuchten durchzuführen sind, angestrebt werden, zumal aufgrund unserer Untersuchungsergebnisse charakteristische Augenbefunde zu den Hauptsymptomen der AHD gehören.

4. Pathogenese

Verschiedene Autoren diskutieren als primäre Ursache für die Genese der intrahepatischen Gallengangshypoplasie eine angeborene Gallensäurenstoffwechselstörung (HENRIKSEN et al. 1977, LÜDERS 1974, RIELY et al. 1978), wobei nach RIELY et al. (1978) nicht die Synthese der Gallensäuren gestört sein kann, da weder atypische Gallensäuren noch eine Vermehrung der Lithocholsäure im Blut bei diesem Syndrom gefunden wurden. Möglicherweise aufgrund einer Störung der Gallensäuren- oder Cholesterinausscheidung vermuten diese Autoren eine gestörte Gallebildung, die einen verminderten Gallefluß zur Folge hat, der zur Atrophie der intrahepatischen Gallengänge führen könnte. Durch Reifung der Leberfunktion nach der Geburt kann Bilirubin in den folgenden Monaten durch die noch vor-

handenen durchgängigen Gallenwege ausgeschieden werden. Daß auch nach Normalisierung des Bilirubinspiegels im Serum die verminderte Ausscheidung der Gallensäuren weiterhin bestehen bleibt, erklären HENRIKSEN et al. (1977) durch unterschiedliche Exkretionsmechanismen für Bilirubin und Gallensäuren.

EXSS und ROTHHAUWE (1976) wiesen außerdem darauf hin, daß die Hypercholesterinämie als Symptom cholestatischer Erkrankungen hauptsächlich durch den Anstieg der intrahepatischen Cholesterinsynthese verursacht wird. Die intrahepatische Cholesterinsynthese wird zwar über einen negativen Feedback von Cholesterin selbst gesteuert, aber nur durch Cholesterin in der Transportform von Chylomikronen; bei Patienten mit Cholestase findet sich jedoch im Plasma ein abnormes Low density-Lipoprotein (LP-X), das sich durch einen hohen Gehalt an Phospholipiden und freiem Cholesterin auszeichnet und das die Syntheserate nicht vermindern kann.

Wie aber sind die zahlreichen anderen Symptome bei der AHD zu erklären? Die kardiovaskulären Fehlbildungen, die charakteristischen (nicht hyperlipämisch bedingten und somit pathogenetisch nicht auf die Gallengangshypoplasie zurückzuführenden) Augensymptome, der besondere Habitus der Patienten, die Skelettveränderungen, der Hypogenitalismus und auch die gelegentlich beobachteten Nierenanomalien?

Die bei diesen verschiedenen Symptomen betroffenen Organsysteme stammen im wesentlichen vom Mesenchym ab. Die Umwandlung von Leberzellsträngen zu intrahepatischen Gallengängen erfolgt beim 8 Wochen alten Embryo unter dem Einfluß des Eindringens von mesenchymalem Gewebe entlang den Verzweigungen der Portalvene; HADCHOUEL et al. (1978) konnten zeigen, daß bei Patienten mit AHD nicht nur die Zahl der Gallengänge sondern auch der Portalfelder

selbst signifikant geringer war als bei den Kontrollen. Eine allen Symptomen gemeinsam zugrundeliegende Entwicklungsstörung des Mesenchyms könnte die Symptomenvielfalt bei der AHD erklären. Bisher ist nicht bekannt, worin diese Störung von Funktion und/oder Differenzierung des Mesenchyms besteht, da diesbezüglich noch keine Gewebsuntersuchungen durchgeführt wurden.

5. Therapie

Die meist vorhandenen peripheren Pulmonalstenosen haben - treten sie ohne weitere kardiovaskuläre Fehlbildungen auf - keine krankmachende Bedeutung. Bei zusätzlichen Herzfehlern von hämodynamischer Bedeutung kann eine entsprechende Therapie notwendig werden.

Bezüglich der Lebererkrankung können das Jonenaustauscherharz Cholestyramin und/oder Phenobarbital als Enzyminduktor verabreicht werden; therapeutische Versuche mit Steroidgaben hatten keinen Erfolg.

Bei unseren Patienten konnte mit regelmäßiger Cholestyraminmedikation mit zusätzlichen Gaben von fettlöslichen Vitaminen (ADEK^R-Injektionen bzw. ADEF^R-Dragees) und Diät mit MCT-Zusatz ein deutlicher Rückgang der Blutlipide erreicht werden, der Juckreiz aber nur bei einem Patienten (J.Gl.) wesentlich gebessert werden.

Auch ALAGILLE et al. (1975), DUBNER et al. (1979) und WATSON und MILLER (1973) beschrieben bei ihren Patienten eine Besserung der Hyperlipidämie unter Cholestyramintherapie, während andere Autoren - möglicherweise bei zu niedriger Dosierung - keinen Erfolg sehen konnten (EXSS und ROTTHAUWE 1976, HAMBOURG et al. 1971, HENRIKSEN et al. 1977, RIELY et al. 1978). Mit langjährigen Phenobarbital-

gaben konnten EXSS und ROTHHAUWE (1976) bei ihrem Patienten den Juckreiz bessern.

Zweifelhaft erscheint der Sinn operativer Maßnahmen bei intrahepatischer Gallengangshypoplasie, da in keinem der Fälle, bei denen Cholezystoduodenostomien bzw. Cholezystojejunostomien durchgeführt wurden (bei 2 unserer Patienten und bei mehreren Fällen aus der Literatur) der Krankheitsverlauf entscheidend beeinflußt werden konnte.

6. Prognose

Von den 59 dokumentierten Fällen sind 9 Todesfälle bekannt, wobei bei 4 Patienten (PORTER et al. 1968, WATSON und MILLER 1973, Pat. B.T. aus unserem Krankengut) als Todesursache Leberinsuffizienz infolge einer schweren Gallenabflußstörung anzunehmen ist. Über die Prognose entscheidet der Schweregrad der cholestatischen Hepatopathie; die kardiovaskulären Veränderungen neigen nur zu geringer Progredienz. Jeder der 7 Patienten, die im Erwachsenenalter untersucht wurden, war klinisch ohne Beschwerden, insbesondere wurde bei keinem der Patienten eine Entwicklung zur Leberzirrhose gesehen (der älteste Patient, der leberpunktiert wurde, war 30 Jahre alt (HENRIKSEN et al. 1977)), so daß im allgemeinen bezüglich der Lebersymptomatik eine günstige Prognose zu stellen ist. Die Entwicklung einer Zirrhose ist - wenn auch offenbar selten - so doch möglich, wie der Krankheitsverlauf bei einem unserer Patienten (B.T.) zeigt.

ZUSAMMENFASSUNG

Anhand ausführlicher Kasuistiken von 5 in der Universitätskinderklinik Erlangen diagnostizierten Patienten wird der Krankheitsverlauf der Arteriohepatischen Dysplasie - ein Syndrom, das durch die Kombination einer neonatalen cholestatischen Lebererkrankung mit einer kongenitalen Stenosierung der Pulmonalarterien und typischen Gesichtsdysmorphien gekennzeichnet ist - dargestellt. Zusätzlich zu diesen Hauptsymptomen wurden ein Minderwuchs, charakteristische Augensymptome und Anomalien der Haut und der Haare nachgewiesen; als fakultative Symptome müssen Skelettveränderungen (2mal), Hypogenitalismus (3mal) und geistige Retardierung (2mal) bewertet werden.

Die langjährigen Beobachtungen zeigten bezüglich der hepatobiliären Symptomatik in den ersten Lebensjahren eine große Variabilität der Befunde, zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung (zwischen 6 und 16 Jahren) waren 4 der Patienten klinisch ohne Beschwerden, der 5. Patient verstarb im Alter von 4 9/12 Jahren an den Folgen einer Leberinsuffizienz; bezüglich der kardiovaskulären Fehlbildungen ließ sich allenfalls nur eine geringe Progredienz feststellen, während die fazialen Dysmorphien sich mit zunehmendem Alter stärker ausprägten.

Die Therapie erfolgt symptomatisch hinsichtlich der Lebererkrankung (Cholestyramin, Phenobarbital, fettlösliche Vitamine), vonseiten der Gefäßveränderungen sind keine therapeutischen Maßnahmen erforderlich.

Beim Vergleich der Befunde mit den Literaturdaten (insgesamt 54 Fälle bekannt) ergibt sich eine weitgehende Übereinstimmung, zusätzlich sind in der Literatur Nieren-

anomalien beschrieben, über Augenveränderungen wird nur in neuerlichen Publikationen berichtet.

Die Analyse der Familiendaten bei den Patienten sowie bei den Literaturfällen spricht für einen autosomal dominanten Erbgang mit variabler Expressivität und unregelmäßiger Penetranz. Die Wichtigkeit der Untersuchung von Familienangehörigen - insbesondere ophthalmologische Untersuchungen sollen dabei stets miteingeschlossen werden - für die genetische Beratung wird hervorgehoben.

Pathogenetisch könnte eine Gewebsdifferenzierungsstörung des Mesenchyms die Vielfalt der Symptome bei dieser Erkrankung erklären. Bei weiteren Fällen sollten Bindegewebsuntersuchungen durchgeführt werden.

Die retrospektive Suche nach weiteren Patienten mit Arteriohepatischer Dysplasie (im Krankenblattarchiv der Universitätskinderklinik Erlangen wurden 14 Jahrgänge nach Patienten mit peripheren Pulmonalstenosen und Gallengangshypoplasie bzw. -atresie - wichtigen Leitsymptomen der Arteriohepatischen Dysplasie - durchgesehen) ergab: Unter 12 Patienten mit Gallengangshypoplasie bzw. -atresie fand sich ein Patient mit Arteriohepatischer Dysplasie, bei einem weiteren Patienten besteht der dringende Verdacht auf eine Arteriohepatische Dysplasie mit nicht voll ausgeprägter Symptomatik.

ABBILDUNGEN

Abb.1: Perzentilenkurven bei Patient C.F., geb. 12.1.1974

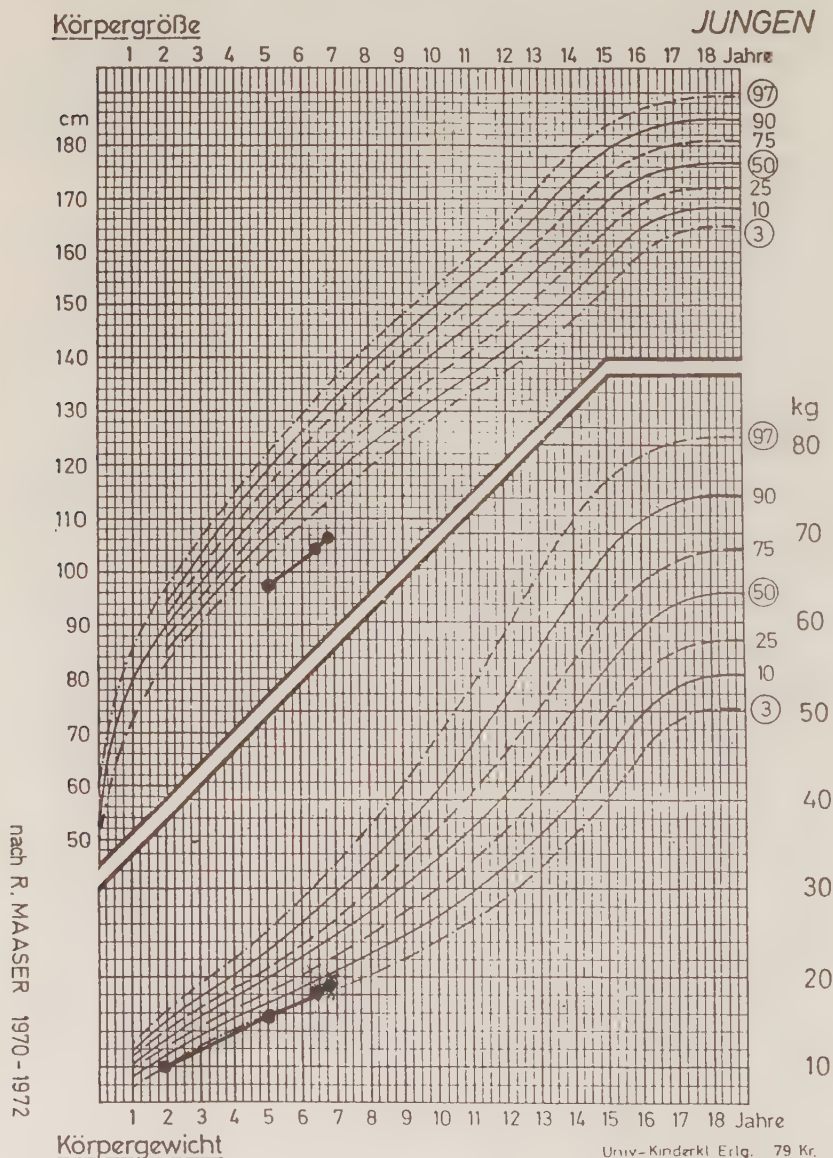
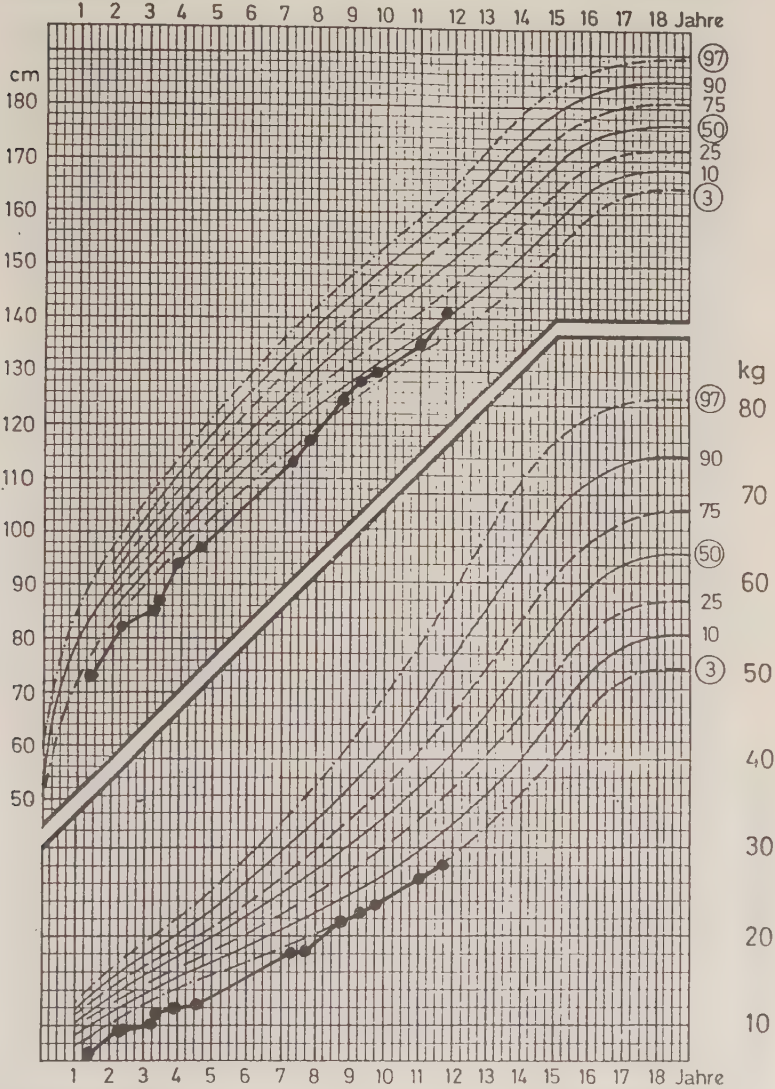


Abb.2: Perzentilenkurven bei Patient J.Gl., geb. 2.12.1968

Körpergröße

JUNGEN



nach R. MAASER 1970 - 1972

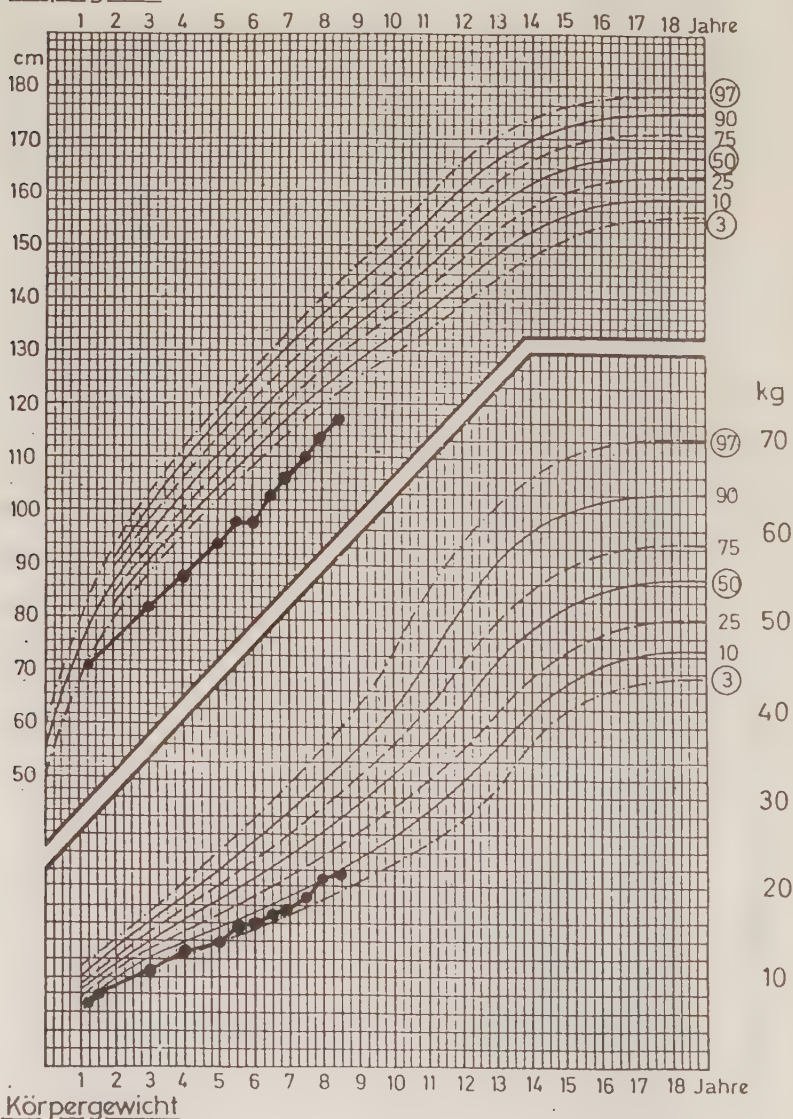
Körpergewicht

Univ.-Kinderkl. Erlg. 79 Kr.

Abb. 3: Perzentilenkurven bei Patientin D.Gr., geb. 15.4.1972

Körpergröße

MÄDCHEN

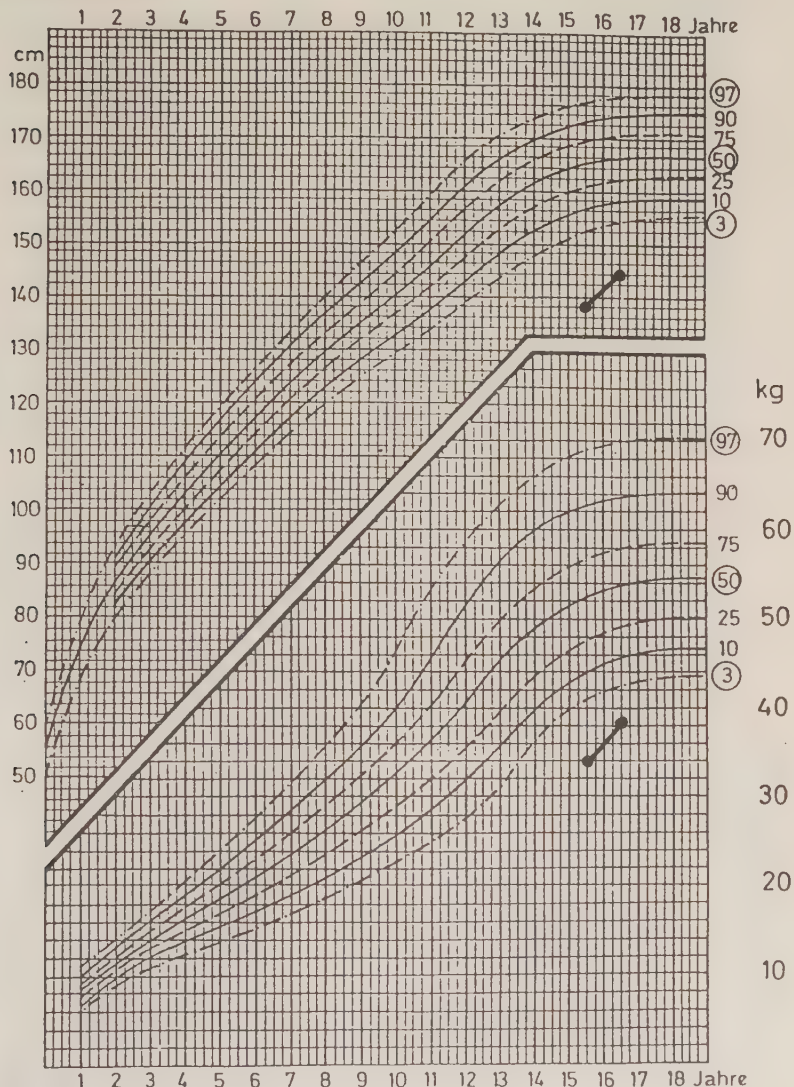


nach R MAASER 1970 - 1972

Abb.4: Perzentilenkurven bei Patientin R.Z., geb. 5.9.1961

Körpergröße

MÄDCHEN



nach R. MAASER 1970 - 1972

Körpergewicht

Abb.5: Perzentilenkurven bei Patient B.T., geb. 1.4.1976

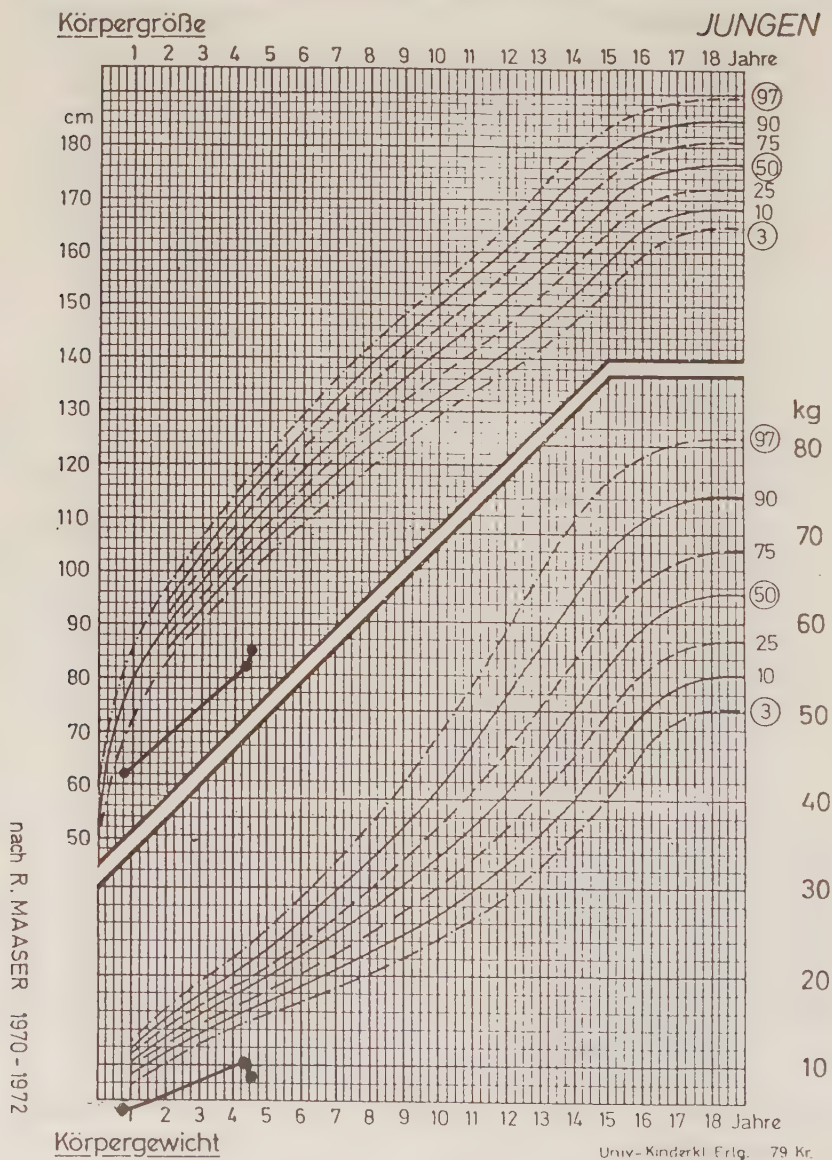
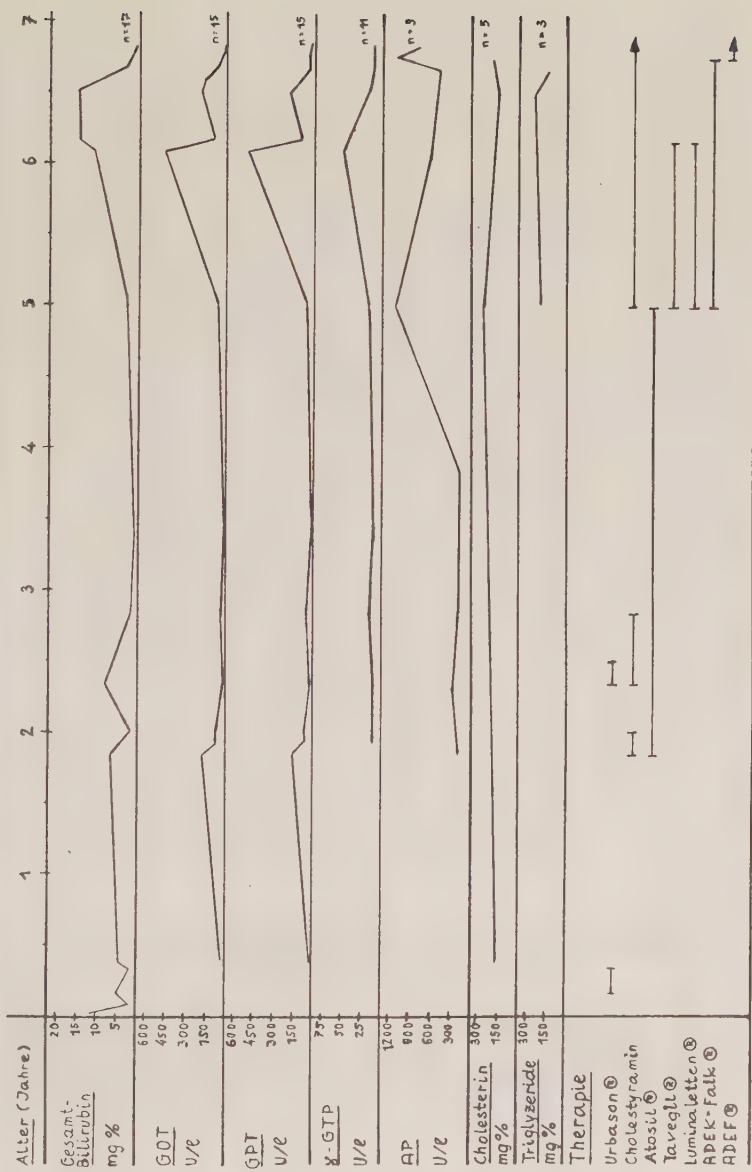
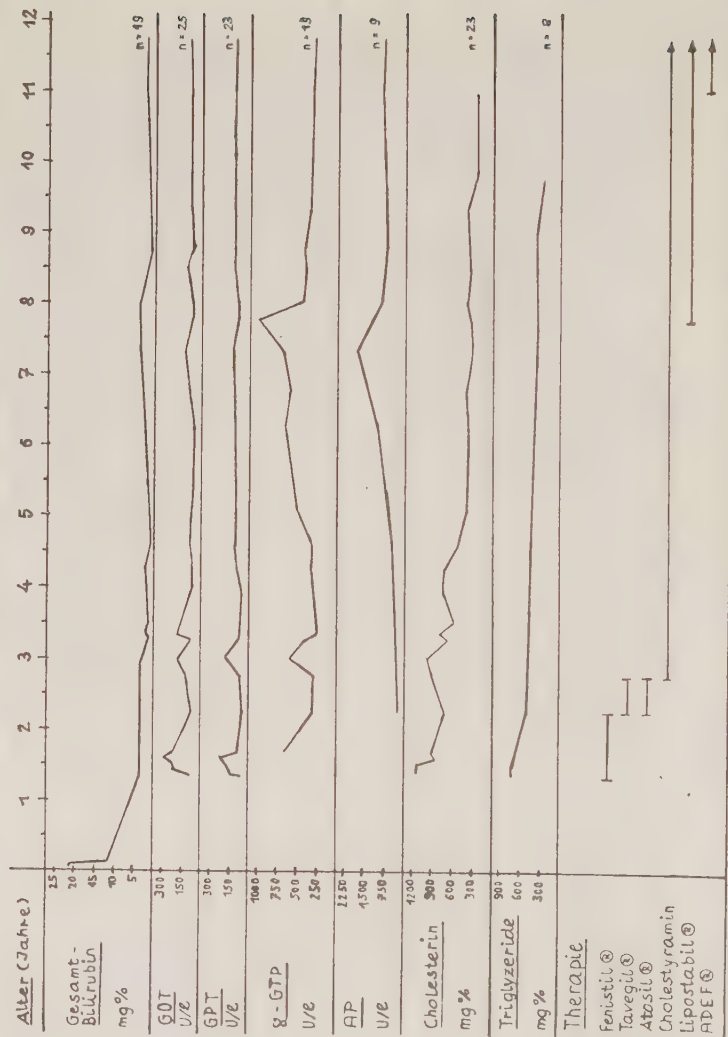


Abb.6: Verlauf der wichtigsten Serumbefunde und Therapie bei Pat. C.F., geb. 12.1.1974



n = Zahl der Untersuchungen

Abb. 7: Verlauf der wichtigsten Serumbefunde und Therapie bei Pat. J.Gl., geb. 2.12.1968



n = Zahl der Untersuchungen

Abb.8: Verlauf der wichtigsten Serumbefunde und Therapie bei Pat. D.Gr., geb. 15.4.1972

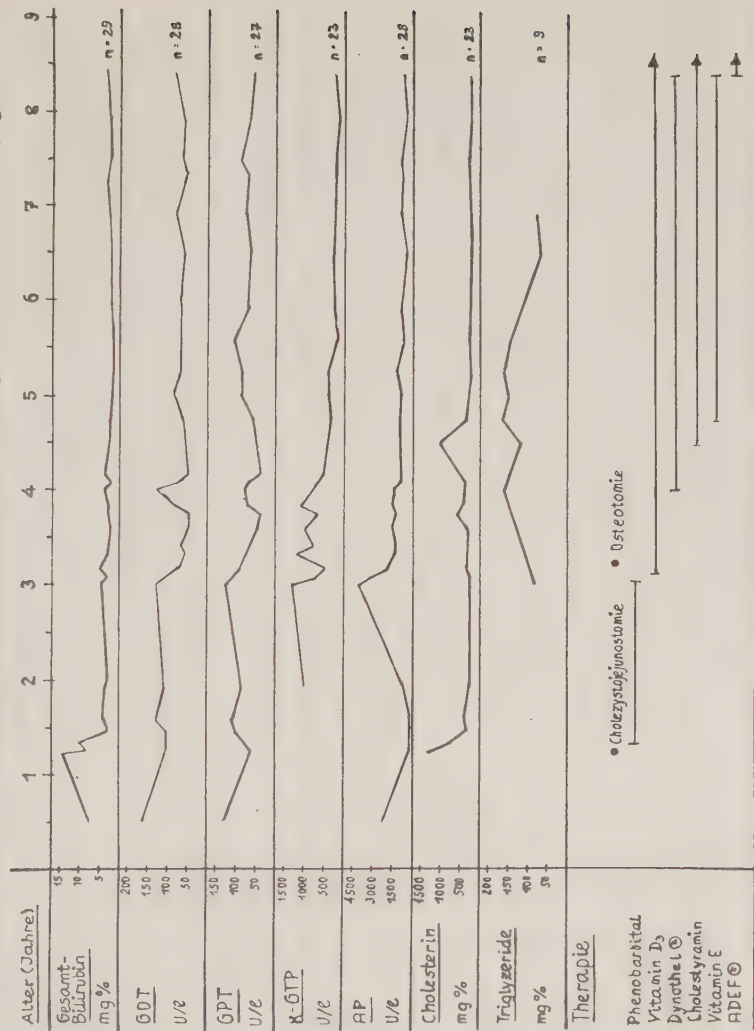
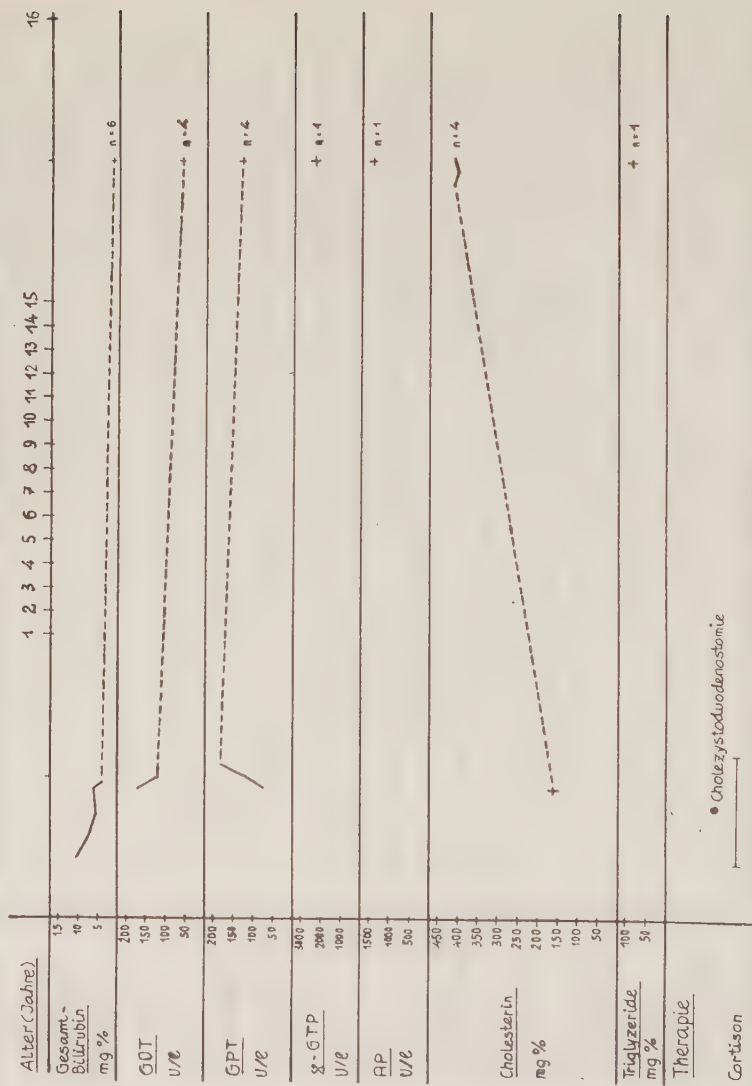
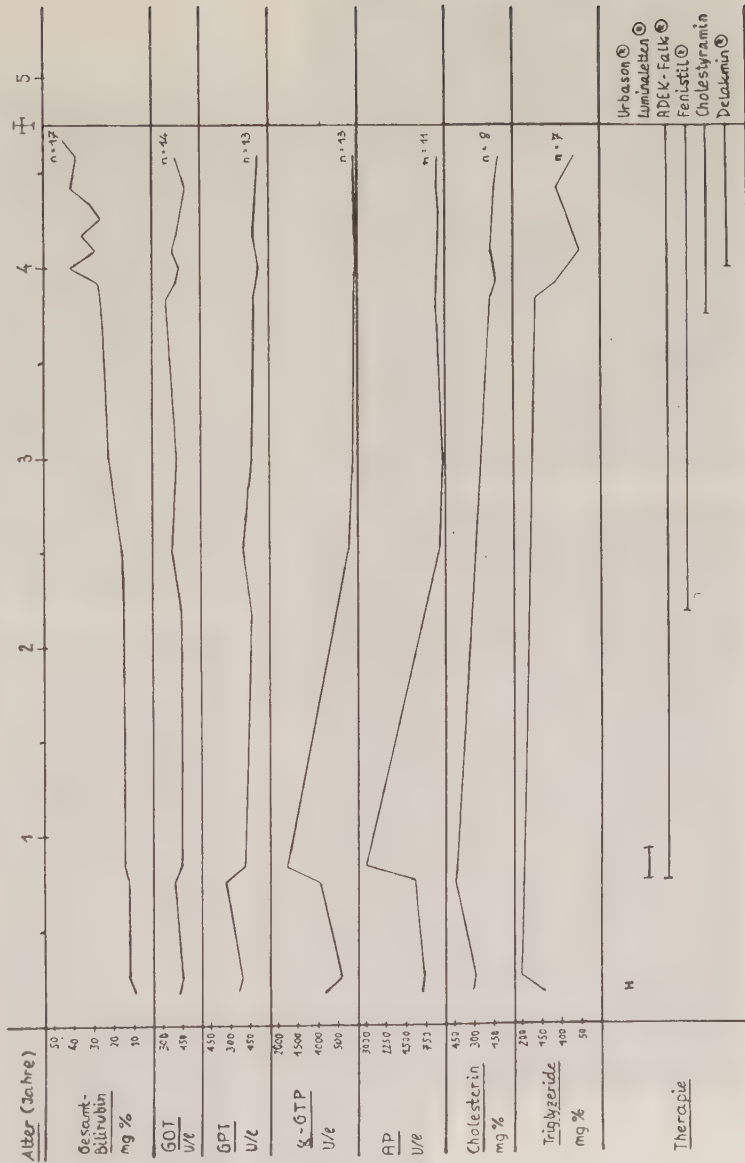


Abb.9: Verlauf der wichtigsten Serumbefunde und Therapie bei Pat. R.Z., geb. 5.9.1961



n = Zahl der Untersuchungen

Abb. 10: Verlauf der wichtigsten Serumbefunde und Therapie bei Pat. B.T., geb. 1.4.1976



n = Zahl der Untersuchungen



Abb.11: Patient 'C.F.
im Alter von 5 Jahren



Abb.12: Patient C.F.
im Alter von 5 Jahren



Abb. 13: Patient J.Gl.
im Alter von 2 $\frac{3}{12}$ Jahren

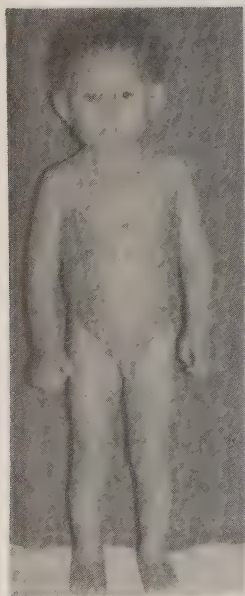


Abb. 14: Patient J.Gl.
im Alter von 2 $\frac{9}{12}$ Jahren

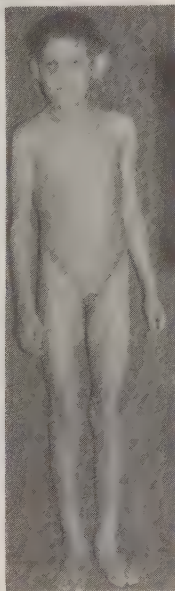


Abb. 15: Patient J.Gl.
im Alter von 9 $\frac{8}{12}$ Jahren



Fig. 1. Hand and forearm.
 (a) Normal position of hand and forearm.
 (b) Hand and forearm in position of pronation.



Fig. 2.

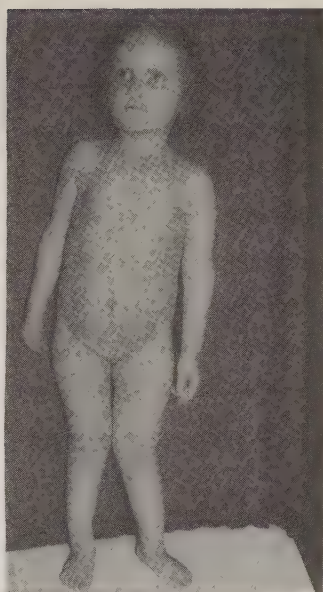
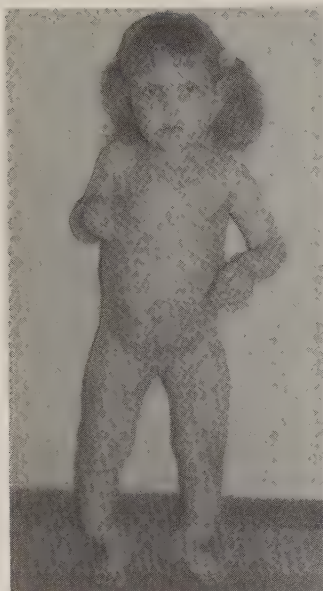


Abb.18: Patientin D.Gr. im Alter von 3 Jahren
(rachitische Deformierung der Beine)

Abb.19: Patientin D.Gr. im Alter von 4 Jahren
(postoperativ)

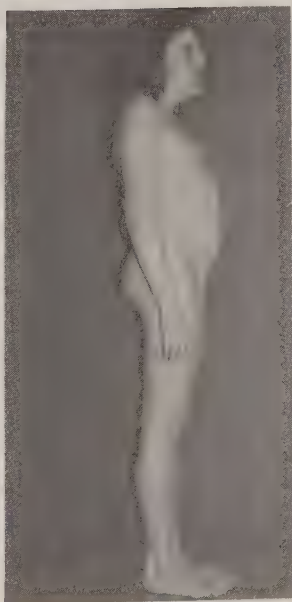
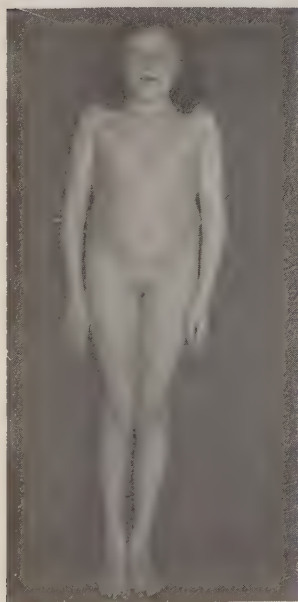


Abb.20-22: Patientin D.Gr.
im Alter von 6 Jahren





Abb.23-25: Patientin R.Z.
im Alter von 15 5/12 Jahren



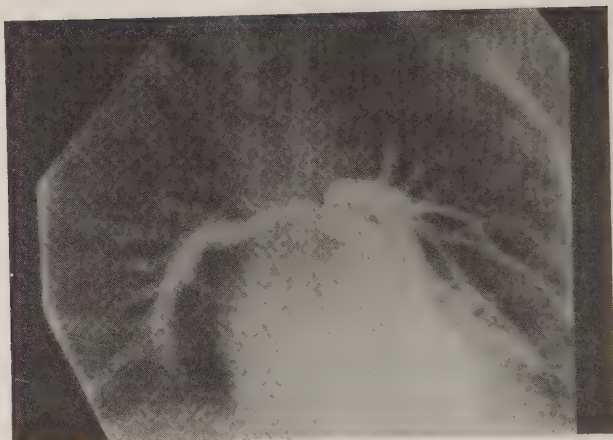


Abb.26: Angiokardiogramm bei Patientin R.Z.:
Periphere Pulmonalstenosen



Abb.27: Patient B.T.
im Alter von 3 10/12 Jahren



Abb.28: Patient B.T.
im Alter von 4 Jahren



Abb. 23: Patient L.F.
im Alter von 6/12 Jahren
(Verdacht auf AHD)



Abb. 24: Patient L.F.
im Alter von 14 Jahren
(Verdacht auf AHD)

LITERATURVERZEICHNIS

- ALAGILLE, D.,
ODIEVRE, M.,
GAUTIER, M. and
DOMMERGUES, J.P.
Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J.Pediatr.* 86 (1975), 63.
- DUBNER, D.W.,
KREIDBERG, M.B. and
ALLPORT, R.B.
Arteriohepatic dysplasia. *Am.J.Dis.Child.* 133 (1979), 205.
- EXSS, R. und
ROTHAUWE, H.W.
Hypertension und Nierenarterienstenose bei Hyperlipidämie durch kongenitale intrahepatische Gallengangshypoplasie. *Europ.J.Pediatr.* 121 (1976), 125.
- EYSSEN, H.,
PARMENTIER, G.,
COMPERNOLLE, F.,
BOON, J. and
EGGERMONT, E.
Trihydroxycoprostanic acid in the duodenal fluid of two children with intrahepatic bile duct anomalies. *Biochim.Biophys.Acta* 273 (1972), 212.
- GROSSE, K.-P.
Die arteriohepatische Dysplasie. *Leber Magen Darm* 9 (1979), 247.
- HADCHOUEL, M.,
HUGON, R.N. and
GAUTIER, M.
Reduced ratio of portal tracts to paucity of intrahepatic bile ducts. *Arch.Pathol.Lab.Med.* 102 (1978), 402.
- HAMBOURG, M.,
LEVEQUE, B.,
DESBOIS, J.-Cl. et
MANDE, R.
Absence des voies biliaires intra-hépatiques. *Ann.Pediatr.* 18 (1971), 695.
- HAMMERSEN, H. und
FEIST, D.
Persönliche Mitteilung
- HANSON, R.F.,
ISENBERG, N.,
WILLIAMS, G.C.,
HACKEY, D.,
SZCZEPANIK, P.,
KLEIN, P.D. and
SHARP, H.L.
The metabolism of 3α , 7α , 12α -trihydroxy- 5β -cholestan-26-oic acid in two siblings with cholestasis due to intrahepatic bile duct anomalies. *J.Clin.Invest.* 56 (1975), 577.

HENRIKSEN, N.T.,
LANGMARK, F.,
SØRLAND, S.J.,
FAUSA, O.,
LANDAAS, S. and
AAGENAES, Ø.

KROVETZ, L.J.

LINARELLI, L.G.,
WILLIAMS, C.N. and
PHILLIPS, M.J.

LÜDERS, D.

OLDIGS, H.D. und
MÜLLER-WIEFEL, D.-E.

OSSWALD, P. und
LÜSER, H.

POKORNY, W.,
WAGNER, I.U.,
WEISSENBACHER, G. und
WIMMER, M.

PORTER, S.D.,
SOPER, R.T. and
TIDRICK, R.T.

RIELY, C.A.,
LABRECQUE, D.R.,
GHENT, C.,
HORWICH, A. and
KLATSKIN, G.

Hereditary cholestasis combined with peripheral pulmonary stenosis and other anomalies.
Acta Paediatr.Scand.66 (1977), 7.

Congenital biliary atresia: analysis of 30 cases with particular reference to diagnosis. Congenital biliary atresia: analysis of the therapeutic problem.
Surgery 47 (1960), 453.

Byler's disease: Fatal intrahepatic cholestasis.
J.Pediatr.81 (1972), 484.

Hypoplasie der intrahepatischen Gallengänge und andere Formen intrahepatischer Cholestase im Säuglingsalter.
Monatsschr.Kinderheilk.122 (1974), 207.

Zum Krankheitsbild der arteriohepatischen Dysplasie.
Monatsschr.Kinderheilk.124 (1976), 382.

Arterio-hepatische Dysplasie: Ein einheitliches Krankheitsbild?
Monatsschr.Kinderheilk.125 (1977), 553.

Gallengangshypoplasie-Syndrom mit charakteristischer Facies, Pulmonalgefäßanomalien und fakultativ anderen Mißbildungen.
Klin.Pädiat.188 (1976), 255.

Biliary hypoplasia.
Ann.Surg.167 (1968), 602.

A father and son with cholestasis and peripheral pulmonary stenosis.
J.Pediatr.92 (1978), 406.

RIELY, C.A.
COTLIER, E.,
JENSEN, P.S. and
KLATSKIN, G.

TAKANO, K.,
HIZUKA, N.,
SHIZUME, K.,
HAYASHI, N.,
MOTOIKE, Y. and
OBATA, H.

WATSON, G.H. and
MILLER, V.

WILLIAMS, C.N.,
KAYE, R.,
EAKER, L.,
HURWITZ, R. and
SENIOR, J.R.

Arteriohepatic dysplasia:
A benign syndrome of intra-
hepatic cholestasis with
multiple organ involvement.
Ann.Intern.Med.91 (1979),
520.

Serum somatomedin peptides
measured by somatomedin a
radioreceptor assay in
chronic liver disease.
J.Clin.Endocrinol.Metab.45
(1977), 828.

Arteriohepatic dysplasia.
Familial pulmonary arterial
stenosis with neonatal liver
disease.
Arch.Dis.Child.42 (1973),
459.

Progressive familial chole-
static cirrhosis and bile
acid metabolism.
J.Pediatr.81 (1972), 493.

DANKSAGUNG

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. E.WAGNER-THIESSEN,
Pathologisches Institut der Universität Erlangen, für die
Befundung der histologischen Präparate,
bei Frau Prof.Dr. U.MAYER, Augenklinik der Universität
Erlangen, für die Überlassung der ophthalmologischen
Befunde.

LEBENS LAUF

Als zweites Kind von Elsa Scharm, geb. Fetter und Prof. Dipl.-Ing. Walter Scharm wurde ich am 4. März 1954 in Holzkirchen/Obb. geboren. 1956 zog die Familie zuerst nach Heidelberg, 1958 dann nach Nürnberg, wo ich ab 1960 die Volksschule und ab 1964 das Melanchthon-Gymnasium besuchte; dort legte ich 1975 das Abitur ab.

Nach einem Semester des Studiums der Werkstoffwissenschaften studierte ich seit Sommer 1976 Humanmedizin an der Universität Erlangen; am 26. November 1982 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

